

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N° **172**

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Contribution à l'Etude de

L'HEMOSIDEROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT.

A Propos d'une Nouvelle Obsevation

par

M. Jacky DESLANDES

Né le 29 Janvier 1946 à Vire -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le: **30 OCT. 1974**

Président: M. le Professeur, Jean L'HIRONDEL

S. P. E. P. S. CAEN Editeur.

Année 1974

N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Contribution à l'Etude de

L'HEMOSIDEROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT.

A Propos d'une Nouvelle Observation

par

M. Jacky DESLANDES

Né le 29 Janvier 1946 à Vire -14 -

Présentée et Soutenue Publiquement le:

Président: M. le Professeur, Jean L'HIRONDEL

N°

Année 1914

THÈSE

Présentée

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme de Doct.)

Contribution à l'étude de

L'HEMORRHOÏDE PULMONAIRE

A propos d'une observation



1914

M. JACQUES DESLANDRES

Né le 29 Janvier 1840 à Ville-Is

Présentée et soutenue publiquement le

Président M. le Professeur J. L. HIRONDEL



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Sémiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL Claude	Bactériologie, virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et embryologie
VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-chirurgie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, obstétrique
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé).

A MA FEMME,

A MON FILS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS,

Avec toute ma tendresse.

En témoignage de sa profonde affection.

A MES PARENTS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS,

En témoignage de ma profonde affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean L'HIRONDEL,

Professeur de Clinique Médicale Infantile,

Qui m'a inspiré cette thèse et m'a
fait le grand honneur de bien vou-
loir la présider.

En témoignage de ma respectueuse
admiration et profonde reconnaissance.

A MES MAITRES et JUGES :

Monsieur le Professeur GUIHARD,

Monsieur le Professeur Agrégé MANDARD,

Monsieur le Professeur Agrégé THOMAS,

Qu'ils veuillent trouver ici
l'expression de ma gratitude.

Je remercie mes autres Maîtres, dans les Services
desquels j'ai effectué mes stages :

Monsieur le Professeur Agrégé GAUBERTI,

Monsieur le Professeur LACROIX,

Monsieur le Professeur LEVY,

Monsieur le Docteur Jacques L'HIRONDEL,

Monsieur le Professeur Agrégé MULLER,

Monsieur le Professeur VALLA,

Monsieur le Professeur VILLEY.

INTRODUCTION

- oOo -

Les hémosidéroses pulmonaires sont secondaires à des hémorragies intra-pulmonaires, dont la résorption aboutit à des dépôts d'hémosidérine au niveau des cloisons inter-alvéolaires et ultérieurement à la constitution d'une fibrose parenchymateuse.

Du point de vue étiologique, on en distingue deux grands groupes :

1° - Les hémosidéroses pulmonaires secondaires, essentiellement à des maladies cardiaques et presque exclusivement au rétrécissement mitral ;

2° - L'hémosidérose pulmonaire primitive ou idiopathique encore appelée "maladie de CEELEN" ou "purpura pulmonaire immuno-allergique", dont la cause reste encore obscure.

C'est une affection rare, mais non exceptionnelle, qui frappe l'enfant et l'adulte jeune, et qui se caractérise cliniquement par un double syndrome pneumo-anémique, à évolution capricieuse par poussées aiguës entrecoupées de rémissions plus ou moins lon-

gues. Le pronostic en reste sombre malgré les espoirs que pouvaient apporter certaines thérapeutiques.

Dans notre travail, nous nous attacherons à ce dernier groupe. Les publications et les thèses consacrées à son étude sont nombreuses, nous avons recueilli personnellement 90 observations dans la littérature, dont 26 colligées par MATSANIOTIS (113) et 11 par REPETTO (144).

Notre propos est de présenter ici une nouvelle observation que nous a confié le Professeur Jean L'HIRONDEL, et de reprendre les traits classiques bien établis en 1964 par CAYROCHE (33) dans sa thèse, à laquelle nous ferons de nombreux emprunts, et ceux plus récents de ce syndrome.

Le plan adopté pour cette étude est le suivant :

- I - Rappel Historique,
- II - Présentation de notre Observation,
- III - Etude Clinique de l'Hémosidérose Pulmonaire Idiopathique,
- IV - Examens Complémentaires,
- V - Anatomo-Pathologie,
- VI - Diagnostic - Formes Cliniques - Les Syndrômes Voisins,
- VII - Pathogénie,
- VIII - Traitement,
- IX - Conclusion.

RAPPEL HISTORIQUE

- oOo -

C'est VIRCHOW (183) qui; le siècle dernier, aurait fait la première description anatomique de "l'induration brune des poumons" chez une jeune fille décédée en ne présentant ni vice, ni stase, de la petite circulation.

D'après les auteurs, c'est CEELLEN (37) en 1931, qui, à partir de deux observations anatomiques, propose la première hypothèse pathogénique, selon laquelle l'affection est due à une maladie primitive des fibres élastiques des petits vaisseaux pulmonaires, responsable de ruptures vasculaires et d'hémorragies.

Le premier diagnostic du vivant de son malade reviendrait à WALDENSTROM (185) en 1944.

La symptomatologie clinique étant mieux connue, les observations se sont multipliées, et, avec elles, les investigations paracliniques, les hypothèses pathogéniques et les essais thérapeutiques.

En 1964, CAYROCHE recense personnellement 181 observations, dont 125 chez l'enfant et 56 chez l'adulte.

En 1971, il estime le nombre d'observations mondiales à 300. En France, il en dénombre une trentaine. La première observation française et le premier traitement par la cortisone reviendrait à JEUNE, VIATEL, CHARRAT et ROUCHON (85) en 1952.

Actuellement ce nombre peut être porté à la quarantaine.

Citons les observations de :

- JOSEPH, JOB et GENTIL (86) en 1957,
- MARTY, ROUX, LAGARDE, NICOLAS et MOLLARET (112) en 1957,
- CHAPTAL, JEAN, PAGES, BONNET et NAVARRO (42) en 1960,
- OUADAHI (132) en 1960,
- REVOL, BEL, HOLLARD et CROIZAT en 1960,
- MONNET, LARBRE, VERNEY et BESSET (116) en 1961,
- LALLEMAND, GRIMAUD, PAYAN et HEBREAD (97) en 1962,
- SACREZ, MACKEN, LEVY, BROCHARD, HALLIMANT, SCHMITT et TARDIEU (151) en 1963,
- LAUNAY, BACH, THIRIEZ et CAYROCHE (101) en 1963,
- BARBIER, CABANNES, REGNIER, MARTINEZ et ROCHIOCCIOLI (9) en 1964 (2 observations),
- NEIMANN, PIERSON, GENTIN et DEPREZA (126) en 1964,
- CAYROCHE (33) en 1964,
- GRENET et GALLET (71) en 1966 (2 observations),
- Mme PLICQUE (138) en 1966,
- FREOUR, LEGER, COURAUD, GERMOUTY, CHOMY, WARIN et NICOLAS (63) en 1966,
- FOURRIER, PROST, GOUDEMAND, DUPONT, CAMIER, GOSSELIN et Mme CAULIER (61) en 1969,
- FOURNIER, PAULI, DUCOULOMBIER, COUSIN et DEBIENNE (60) en 1969,
- ORSINI, STAHL, SANSOT, GIRAUD, PERRIMOND, BERNARD, BRUSQUET et TARAMASCO (131) en 1969,

- HUGUES, Mme MARCHE, CHRETIEN, GOURGON, DUROUSSEAU-DUGONTIER et BROUET (78) en 1969,
- CAYROCHE et HAMZA (35) en 1970 (5 observations),
- BRUNE, VIALA, DORSIT, ROUSSET et GALY (17) en 1970,
- GILLY, FAROUZ, MAMELLE, DUTRUGE et MARTAL (68) en 1972,
- LEPERCQ, STEINSCHNEIDER, POUPINET, WEILER et LEYNE (104) en 1972,
- LAVIGNON, DIEU, BEZOU, MAUPETIT, et MENUT (102) en 1972 (2 observations),
- CASTEL, ROCHE, LE FUR et DREVES (27) en 1972 (2 observations),
- GAS, KERMAREC, LEWEST et REBOUL (65) en 1972,
- DUTAU, GHISOLFI, ROCHICCIOLI, Mme BONEU, CORBERAND et DALOUS (54) en 1972 (5 observations nouvelles),
- CHAVELET (44) en 1973.

Parmi les auteurs étrangers qui se sont particulièrement attachés à l'étude de cette affection, nous citerons : STEINER, SOERGEL, SOMMERS, MATSANIOTIS.

- oOo -

OBSERVATION

- oOo -

L'enfant Delphine L..., est née le 20 Mai 1971. Les parents, âgés de 43 ans pour le père et 37 ans pour la mère, sont bien portants. Il n'est pas noté d'antécédents familiaux particuliers, notamment en ce qui concerne le frère aîné de l'enfant.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement. L'enfant à terme, pèse 3300 gr, le coefficient d'APGAR est à 10 sans réanimation. L'examen clinique est normal, hormis l'existence d'un bec de lièvre unilatéral total gauche, sans division palatine.

Le 24 Mai 1971, l'enfant est adressée dans le Service du Professeur VENEZIA, pour ictère intense avec bilirubine totale à 240 mg/l, sans hépato-splénomégalie. L'examen neurologique met en évidence une hypotonie axiale, mais il n'existe pas de signes en faveur d'un ictère nucléaire. L'enfant appartient au groupe A positif, la mère au groupe O positif. Le diagnostic porté est celui d'ictère par incompatibilité dans le système ABO. L'évolution est rapidement favorable sous lumière blanche.

Les numérations formules sanguines pratiquées à l'épo-

que sont strictement normales.

L'enfant sort le 4 Juin. La surveillance portant sur les hémogrammes des deux mois suivant l'hospitalisation est normale.

Le 26 Août 1971, elle est vaccinée par le BCG.

Le 8 Décembre 1971, une chéiloplastie est pratiquée par le Professeur BORDE à la clinique chirurgicale infantile de ROUEN. Les numérations pratiquées en bilan pré et post-opératoire sont normales.

En Mars 1972, il est noté une "bronchite asthmatiforme" avec vomissements, ayant duré 15 jours.

PREMIERE HOSPITALISATION DANS LE SERVICE DE MEDECINE INFANTILE.

Le 16 Juin 1972, l'enfant est admise dans le Service du Professeur Jean L'HIRONDEL, pour pâleur extrême, retard psycho-moteur et staturo-pondéral (à 13 mois elle ne pèse que 6680 gr et ne mesure que 72 cm). En outre, il existe un empâtement de la fosse lombaire gauche. Le reste de l'examen clinique est normal, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, aucun signe cardio-respiratoire n'est noté.

Le bilan d'entrée trouve :

- l'anémie, cliniquement évidente, avec 2 300 000 gr/mm³, une hémoglobine à 5,5 mg/100 ml, un hématoците à 20 %, une CCMH à 27 %. Il existe une leucocytose à 15 200 gb/mm³, la formule est normale,

- une chimie et un examen cyto-bactériologique des urines normaux,
- une protidémie à 70 g/l, une glycémie à 0,90 g/l, une calcémie à 96 mg/l.

La cuti-réaction est négative. L'électrocardiogramme est normal pour l'âge. La scopie à l'entrée apparaît normale, en revanche la radiographie du 19 Juin montre déjà une accentuation de la trame pulmonaire.

Un bilan plus complet de cette anémie hypochrome est demandé,

- le fer sérique revient à 40 gamma/ml, le coefficient de saturation de la sidérophiline est à 9,5 %.
- le myélogramme nous montre une moëlle riche, "régénérative",
- le test de COOMBS direct est négatif.

Cette enfant présente donc une anémie hypochrome hyposidérémique, "régénérative", dont il convient de faire le diagnostic étiologique (signalons déjà que les recherches de sang dans les selles furent constamment négatives).

Mais, le 20 Juin, apparition de fièvre, avec dyspnée à type de polypnée, de battement des ailes du nez et de cyanose.

L'examen clinique est négatif, pas de signes infectieux ORL, auscultation pulmonaire normale, la ponction lombaire est normale. Il a été noté dans la nuit un vomissement avec des traces de sang rouge. L'enfant reçoit 100 cc de sang frais dans la journée et est mise sous

ampicilline (300 mg IM x 2) et fumarate ferreux (2 mesures).

L'évolution est défavorable, car le surlendemain, l'enfant est subcomateuse, présente une détresse respiratoire intense, un pouls à 160 battements/mn, la tension artérielle est à 8 de maxima au flush. L'abdomen est tendu et douloureux. Elle est alors transférée dans le Service de Réanimation du Professeur VILLEY, où elle est intubée et mise sous RPR. Lors de l'intubation, on constate la présence de sang dans la trachée.

On constate également dans ce Service, une hypoxie (pression partielle en oxygène = 43 mm de mercure), une acidose métabolique grave (pH à 7,12), une azotémie à 1,26 g/l et une hypoglycémie à 0,13 g/l. Tous ces troubles métaboliques en dehors de l'hypoxie tenace furent rapidement corrigés.

La radiographie pulmonaire pratiquée au lit de la malade le 23 Juin montre des images micro-nodulaires péri-hilaires bilatérales avec une zone apicale gauche où ces nodules sont plus denses et confluent. Le cœur est globuleux avec un débord de l'arc inférieur droit. Cet aspect radiologique reste inchangé les 24, 26 et 28 Juin.

Quant à l'anémie, elle restait identique avec des chiffres avoisinant 2 500 000 pour les globules rouges et 7 g/100 ml pour l'hémoglobine. Les plaquettes, le 22 Juin, étaient à 180 000 /mm³.

Son bilan comportait encore une urographie intra-veineuse qui mettait en évidence un uretère en Y à droite et une dilatation urétéro-pyélique à gauche.

Dès son entrée dans ce Service, l'enfant fut mise sous gentamicine, ampicilline et dexaméthasone injectables. Et après une évolution favorable, bien qu'émaillée par l'obstruction des sondes PORTEX avec même un arrêt cardiaque, elle fut réadressée dans le Service de Médecine Infantile

le 3 Juillet.

A l'examen, il persiste un gémissement expiratoire avec polypnée. La cyanose péri-buccale et des extrémités est nette. L'abdomen est encore douloureux surtout à droite.

La radiographie thoracique s'est améliorée, le coeur a diminué de volume, l'image pulmonaire s'est éclaircie. L'anémie se répare (gr = 3 500 000 / mm³, hémoglobine = 8,8 gr/100 ml) mais le fer sérique reste à 45 gamma %. Sous antibiotiques et hydrocortisone (10 mg intra-veineux toutes les 4 heures) son état continue de s'améliorer et l'enfant supporte bien l'arrêt de l'oxygène. Cette anémie hypochrome avec hyposidérémie résistante au traitement martial, associée aux images pulmonaires micro-nodulaires et à la présence de sang lors de l'intubation endo-trachéale, font évoquer le diagnostic d'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

Afin d'orienter ce diagnostic, six tubages gastriques seront effectués à la recherche de sidérophages, recherche malheureusement négative. A noter également l'absence de bacilles de KOCH.

Le 7 Juillet, l'hydrocortisone est arrêtée et remplacée par 10 mg quotidiens de prednisone. Les clichés des 13 et 21 Juillet montrent une très nette amélioration des images thoraciques. L'infiltration apicale gauche est pratiquement disparue, les micro-nodules péri-hilaires sont beaucoup moins denses. Cependant l'état clinique reste précaire, la dyspnée et la cyanose s'installant rapidement pour des efforts modérés. Une corticothérapie au long court est-elle justifiée chez cette malade ?
L'indication de la biopsie pulmonaire est alors discutée.

Mais on sait l'état respiratoire de notre petite malade. Cet examen est donc repoussé, il est convenu de pratiquer une nouvelle recherche de sidérophages et une exploration isotopique si nous avons une deuxième poussée de déglobulisation.

D'ailleurs, le 25 Juillet, une corticothérapie discontinuée est décidée et son état s'aggrave. La prednisone doit être reprise à raison de 7,5 mg/jour.

L'enfant sort le 5 Août 1972, avec une ordonnance de prednisone, fumarate ferreux, potassium et sirop de calcium.

L'anémie est corrigée (GR = 5 100 000/mm³, hémoglobine à 13 gr pour 100 ml de sang), la sidérémie est à 70 gamma %. Du point de vue clinique elle reste polypnéïque, la cyanose apparaît au court des efforts ; il existe une imprégnation corticoïde du visage, mais la tension reste normale. Du point de vue radiologique, les images pulmonaires du 1er Août restent identiques aux précédentes ; au niveau du squelette on note une ostéoporose débutante.

L'état clinique reste satisfaisant à domicile. La corticothérapie peut être arrêtée début Septembre, sans majoration de la symptomatologie respiratoire.

DEUXIEME HOSPITALISATION DANS LE SERVICE DU 11 au 15 SEPTEMBRE.

Le 11 Septembre 1972, elle est admise pour fièvre à 38°-39°, anorexie, vomissements et pour des épisodes de polypnée-cyanose.

A l'examen, l'auscultation cardio-pulmonaire est normale. L'abdomen est un peu tendu, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. Il n'y a pas de signe clinique d'anémie. La gorge est un peu rouge.

Du point de vue examens complémentaires, la numération globulaire est normale (GR = 4 600 000 / mm³, hémoglobine = 13 gr/100 ml). Urines et hémocultures sont stériles. Le prélèvement de gorge n'est pas particulièrement évocateur. L'électrocardiogramme révèle l'existence d'une légère déviation axiale droite de QRS. La radiographie pulmonaire du 13 Septembre nous montre la persistance des images micro-réticulo-nodulaires diffuses avec un apex gauche toujours plus dense.

L'état de la petite malade se stabilisant rapidement, elle sort le 15 Septembre avec un million d'oracilline par jour pendant cinq jours.

TROISIEME HOSPITALISATION LE 18 OCTOBRE 1972

Pour aggravation de la symptomatologie respiratoire et poussée d'insuffisance cardiaque avec oedèmes périphériques et volumineuse hépatomégalie.

A l'examen, le coeur est à 140 battements/mn, on ne perçoit pas de bruit de galop, il existe un signe de HARZER. La polypnée est à 60 mouvements/mn, le teint est cyanosé et gris, l'auscultation pleuro-pulmonaire est normale. Les radiographies des 19 et 20 Octobre montrent un gros coeur, des opacités micro-nodulaires intra-parenchymateuses avec des zones plus denses para-hilaire droite et de l'apex gauche.

Sous digitaliques, l'électrocardiogramme révèle des altérations de la repolarisation en aVF et en V6. La surcharge droite n'est pas plus marquée que sur le précédent tracé.

L'anémie cliniquement évidente est à 3 100 000 GR/mm³ avec une hémoglobine à 8 gr/100 ml et un fer sérique à 50 gamma %.

Malgré les tonicardiaques associés aux diurétiques, l'antibiothérapie, la corticothérapie parentérale à fortes doses, les hématies déplasmatisées et l'oxygène sous tente, l'état de l'enfant s'aggrave rapidement. Elle est intubée, mais l'hypoxie s'accentue (pression partielle en oxygène à 36,3 mm de mercure), le pH diminue à 7,19.

Elle fait un arrêt cardiaque irréversible dans la nuit du 20 au 21 Octobre 1972.

AU TOTAL :

il s'agit d'une enfant hypotrophique de 13 mois, adressée pour bilan d'une anémie et qui, 4 jours après son admission développe une symptomatologie respiratoire à type de cyanose et de polypnée.

A ces signes fonctionnels s'ajoutent la présence de signes radiologiques pulmonaires sous forme d'une infiltration micro-nodulaire diffuse, bilatérale, avec une confluence nette à l'apex gauche. Cette opacité de l'apex diminue progressivement en trois semaines, mais il persiste une image micro-réticulo-nodulaire étendue aux deux champs pulmonaires.

Il n'existe pas d'hémoptysie, mais on note une fois un vomissement strié de sang et la présence de sang endotra-chéal lors de sa première intubation.

Cette association d'un syndrome anémique et d'un

syndrome respiratoire, sans signe cardiaque (pas de valvulopathie cliniquement décelée, électrocardiogramme normal), évoluant par poussées, s'inscrit bien dans le cadre d'une hémosidérose pulmonaire idiopathique.

C'est vers ce diagnostic que s'est orientée l'exploration complémentaire, certes limitée puisque malheureusement la recherche de sidérophages dans le liquide de tubage gastrique a constamment été négative, et qu'il n'a pas pu être pratiqué de biopsie pulmonaire et d'exploration isotopique.

Ce diagnostic étant cependant retenu, l'enfant fut mise sous fumarate ferreux (2 cuillères à café par jour) et prednisone (10 mg/j pendant 20 jours, puis 7,5 mg/j), pendant 2 mois.

Une rémission de 4 mois fut obtenue. Rémission incomplète puisque l'enfant restait dyspnéique et cyanosée à l'effort.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

(Professeur Agrégé J.C. MANDARD)

- "POUMONS : gauche 130 gr, droit 137 gr.

Ces poumons sont fermes non collabés, maculés de plaques d'aspect infarci, rouge foncé, surtout dans le lobe supérieur gauche, la lingula et dans les parties basales du lobe supérieur droit et du lobe moyen. Par ailleurs, il existe de nombreuses petites dilatations bulleuses blanchâtres ou translucides sous-pleurales, mais ne touchant pas les cloisons qui sont simplement accentuées. Pas d'aspect franchement brunâtre.

Histologiquement il existe dans les territoires les

plus rouges de véritables lésions d'infarctissement avec suffusions hémorragiques récentes dans des alvéoles de taille très variées dont les parois sont épaissies par une fibrose très peu inflammatoire, ces alvéoles contenant également des sidérophages. Les bronches de gros calibre contiennent peu de sang, les passages bronchio-lo-alvéolaires et les petites bronches sont, au contraire, gorgés d'hématies et de sidérophages.

Les parois alvéolaires épaissies sont très riches en capillaires extrêmement dilatés par places, d'aspect parfois micro-angiomateux.

Les fibres élastiques sont souvent dystrophiques disposées tantôt en petits paquets parallèles, à fibres épaissies, tantôt en festons plus ou moins interrompus.

On note des dépôts d'hémosidérine dans les cloisons alvéolaires.

Dans l'un de ces territoires, il existe une thrombose vraisemblablement embolique d'une branche d'artère pulmonaire, mais le reste des branches intra-tissulaires de l'artère pulmonaire est d'apparence normale.

En dehors de ces territoires d'hémorragie relativement récente, les alvéoles sont tantôt collabées, tantôt au contraire dilatées, contenant toujours des macrophages et des sidérophages, avec hyperplasie du réseau capillaire septal. Les petites bulles sous-pleurales sont des lésions d'emphysème par rupture et communication de plusieurs unités alvéolaires.

Le tronc de l'artère pulmonaire présente un épaississement lâche, fibro-élastique, parcellaire de l'intima.

- LE COEUR : (55 gr) présente une importante dilatation droite avec nette hypertrophie des piliers. Il existe une thrombose auriculaire droite récente, mais également quelques épaississements fibreux lâches avec sidérophages témoignant de l'organisation de processus thrombotiques antérieurs.

L'aspect macroscopique tigroïde de la paroi sous-endocardique du coeur droit, correspondant histologiquement à de petits îlots de nécrose et de dégénérescence graisseuse péri-veineuse.

Le tissu cardionecteur est d'aspect normal, sauf pour la branche droite qui présente quelques aspects granuleux, hyper-éosinophiles, au voisinage des lésions de dégénérescence graisseuse du ventricule droit.

- LE FOIE : (226 gr) est gros avec dessin muscade, entre les travées rouges il existe un aspect de stéatose franche. Histologiquement, on retrouve une stase centro-lobulaire, avec vacuoles multiples de stéatose dans les hépatocytes. Pas de fibrose.

- LA RATE : (12 gr) : les corpuscules de MALPIGHI sont hyperplasiques, à centre macrophagique contenant quelques dépôts protéïques. La pulpe rouge est banalement congestive.

- LES REINS : (droit = 31 gr, gauche = 32 gr), ne présentent que des lésions de stase. A droite on note un uretère double.

- LA MOELLE OSSEUSE : montre une très intense hyperplasie avec prédominance de la lignée rouge.

- Les autres organes étudiés : langue, larynx, trachée, thyroïde, thymus, pancréas, estomac, surrénales, intestin, appareil génital et muscles striés sont sans particularité."

CONCLUSION :

Hémosidérose pulmonaire idiopathique, avec lésions cardiaques droites récentes (dégénérescence graisseuse).

- oOo -

ETUDE CLINIQUE

- oOo -

Dans les formes à symptomatologie complète, où tous les signes d'appel sont présents, le diagnostic pourrait, d'après les auteurs, être évoqué cliniquement dans 80 % des cas.

TERRAIN ET CONDITIONS D'APPARITION

L'hémossidérose pulmonaire idiopathique touche généralement l'enfant avant 16 ans. Pour CAYROCHE (33), l'âge moyen est 3 à 5 ans avec des extrêmes allant des premiers jours de la vie (cas de LIVINGSTONE (108), chez un enfant de 3 semaines, décédé 2 semaines plus tard) à l'âge adulte.

Le sexe ne semble jouer aucun rôle dans l'enfance, en revanche le nombre d'observations masculines à l'âge adulte est plus important. Sur 85 cas étudiés, nous avons retrouvé un âge moyen de 4 ans et 11 mois, avec 47 garçons pour 38 filles.

On ne trouve aucun facteur héréditaire, racial ou géographique. Cependant, on doit retenir parmi les 26 cas colligés en 5 ans par MATSANIOTIS (113) que 13 enfants

sont originaires d'une communauté isolée du centre de la Grèce, où les mariages consanguins sont fréquents. De plus, parmi ces enfants, deux sont des jumeaux monozygotes, semble-t-il.

Aucun facteur étiologique n'est habituellement retenu. Cependant, il a été constaté à plusieurs reprises que le début ou une poussée de la maladie coïncidait avec une maladie infectieuse : syndrome grippal pour LAUNAY (101), rougeole, varicelle pour CAYROCHE (33), LAVIGNON (102) rapporte une amygdalectomie dans les antécédents immédiats. CAYROCHE, dans sa thèse, signale également une coqueluche, et le cas de GUREWICH (74) où une grossesse coïncida avec le début apparent des troubles.

LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

La symptomatologie clinique au début insidieux ou dramatique, est marquée essentiellement par l'association d'un syndrome respiratoire et d'un syndrome anémique.

Le Syndrome Pulmonaire

- la dyspnée est le signe le plus constant. Elle est d'intensité variable, pouvant être continue ou apparaître à l'effort. C'est une dyspnée à type de polypnée, qui, chez le tout petit, s'accompagne fréquemment de battement des ailes du nez et de tirage.
- l'hémoptysie est un signe capital, mais inconstant (75 % des cas pour CAYROCHE (33) ; 65 % pour FOURNIER (60)).
Fréquente chez l'adulte, elle est souvent absente chez

l'enfant où elle est parfois remplacée par une hématomé-
mèse ou un mélaena occulte.

Quand elle existe, il est plus habituel de retrouver
quelques crachats teintés de sang plutôt qu'une hémop-
tysie vraie.

- la toux est inconstante, tenace, sans caractères parti-
culiers.
- la cyanose est fréquente lors des poussées, en dehors,
elle est un signe d'insuffisance respiratoire chroni-
que, au même titre que l'hippocratisme digital souvent
signalé (7 cas sur 90 ; SMITH (160), CASTEL (27),
CAYROCHE et HAMZA (35) et 4 fois pour REPETTO (144)).
- des douleurs thoraciques et abdominales sont décrites.
Elles seraient dues à des hémorragies sous-pleurales.
Nous les retrouvons dans 5 observations : LAUNAY (101),
Mme PLICQUE (138), GILMAN (67), LEPERCQ (104), LANE
(99).
Notre petite malade, quant à elle, avait un abdomen ten-
du et douloureux.

En regard de cette riche symptomatologie fonctionnelle
respiratoire, un examen stéthacoustique pauvre, tout au
plus quelques râles bronchiques ou crépitants diffus ou
localisés aux bases.

Le Syndrome Anémique

Le syndrome anémique est profondément marqué pendant les
poussées. La pâleur cutanée est intense, parfois teintée
d'un léger subictère lié à l'hémolyse intra-pulmonaire
(nous le notons 9 fois).

Il n'est pas rare de constater aussi l'existence d'un

souffle systolique comme dans toutes les déglobulisations prononcées.

L'Atteinte de l'Etat Général

L'atteinte de l'état général est assez marquée, surtout pendant les poussées. Elle est faite d'asthénie, fatigabilité à l'effort et surtout de fièvre à 38°-39°.

Quant au reste de l'examen clinique, en dehors d'une hépato-splénomégalie modérée assez souvent retrouvée (27 fois sur 90), il est normal.

L'EVOLUTION : par poussées caractérise également l'affection.

La symptomatologie de ces poussées, fonction de l'importance de l'hémorragie intra-pulmonaire, présente des caractères de gravité variable. Ainsi, à côté des formes dramatiques, conduisant le plus souvent à la mort dans un tableau de grande défaillance cardio-respiratoire, peuvent se voir des poussées larvées, sans hémoptysies, simulant une infection pulmonaire banale. Ces poussées se reproduisent sans rythme, de façon totalement anarchique. Entre ces poussées, les rémissions sont de qualité variable ; parfois l'enfant mène une vie normale, mais le plus souvent il reste dyspnéique, surtout à l'effort, les accès de toux ne sont pas rares, ramenant parfois des crachats striés de sang, la pâleur persiste, l'asthénie est importante. La durée de ces rémissions est également variable, de quelques semaines à plusieurs mois. Le pronostic d'ensemble est difficile à apprécier. Sur les 90 observations étudiées, 25 enfants sont décédés au moment de la publication de leur observation, la moyen-

ne de survie calculée à partir de 20 d'entre eux est de 2 ans. Pour CAYROCHE (33), elle serait de 3 ans et 9 mois, avec des extrêmes allant de quelques semaines (NICHESON (127) rapporte même l'observation d'un enfant décédé 6 jours après le début des signes) à plusieurs années (17 ans pour le cas de GAS (65)).

La mort dans le premier cas étant le résultat d'une poussée suraigüe avec grande défaillance cardio-respiratoire, ou d'une hémorragie massive.

Dans le deuxième cas elle est le fait de l'insuffisance respiratoire chronique qui s'installe progressivement, mais peut également se faire au cours d'une poussée suraigüe. Les conditions de vie de ces formes prolongées sont également différentes d'un cas à l'autre ; ainsi certains enfants mènent une vie quasi normale, alors que d'autres demeurent de grands insuffisants respiratoires.

- oOo -

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- oOo -

I - LES EXAMENS D'ORIENTATION

1) LA NUMERATION FORMULE SANGUINE

La numération formule sanguine retrouve une anémie profonde. Des chiffres de l'ordre de 2 millions de globules rouges sont habituellement rencontrés, des valeurs extrêmes à 1 million d'hématies ont été signalées : citons le cas de CAYROCHE et HAMZA (35) à 750 000 GR/mm³.

L'hémoglobine est effondrée (3 à 6 gr/100 ml).

Le fer sérique est habituellement bas (40 gamma %).

Cette anémie hypochrome hyposidérémique s'accompagne d'un processus de régénération sanguine permanente, objectivé par la réticulocytose fréquemment associée, et surtout par une intense érythroblastose au myélogramme.

La réparation spontanée de cette anémie est possible, mais, le plus souvent, de façon incomplète. Il en est de même sous traitement martial prolongé.

Une leucocytose élevée au moment des poussées est fréquemment notée ; ainsi qu'une hyper-éosinophilie (éosinophiles supérieurs à 400/mm³ chez 7 patients de

REPETTO (144), 19 % pour CAYROCHE et HAMZA (35),
9 à 13 % pour GAS (65).

2) PARMI LES AUTRES EXAMENS SANGUINS, on doit noter :

- que les plaquettes et l'étude de la crase sanguine sont généralement normales. LAVIGNON (102) trouve dans une de ses observations un taux de prothrombine à 30 % pour lequel il n'a pas d'explication satisfaisante.
- que la résistance globulaire est normale.
- que le test de COOMBS est négatif (CAYROCHE (33) cite le cas de WIESMAN où il fut positif), ainsi que la recherche d'agglutinines froides. CAYROCHE note cependant 14 cas où cette dernière recherche fut positive, mais chaque fois à des taux très faibles (dans le cas de WYLLIE des taux très élevés auraient été constatés mais de façon éphémère). KENNEDY (92) les trouve également, le taux n'est pas précisé, mais reste faible.
- qu'il n'y a pas d'hémoglobine anormale,
- que l'électrophorèse des protides est le plus souvent normale. Une augmentation modérée des gamma globulines a été notée cependant par certains auteurs (BRUNE (17), GAS (65)).
- enfin, que l'immuno-électrophorèse, particulièrement étudiée par MATSANIOTIS (113, 114, 115) (22 observations) semble donner pour lui des résultats constants. Il s'agit d'une ascension marquée de l'IgA globuline du sérum associée à une diminution de l'IgA de la salive. Ces études ne montrent pas de modifications au niveau des IgG et IgM.

Parmi les autres publications, nous ne retrouvons cette étude que dans 9 cas. Sept fois elle est normale ; dans les deux autres cas, STEINER (171) met en évidence une augmentation modérée des IgA 2, TOUTENU

(179) dans sa thèse, signale une ascension des IgA, IgM, IgG et de l'haptoglobine. A noter dans cette dernière observation l'absence de modification de l'alpha 1 antitrypsine, que nous ne retrouvons étudiée dans aucune autre observation.

3) LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

La radiographie pulmonaire constitue le deuxième examen d'orientation. Particulièrement évocatrice quand elle s'intègre dans le contexte hémorragique, elle constitue un argument diagnostique capital.

L'aspect radiologique le plus caractéristique est représenté par une image micro-réticulo-nodulaire, affectant une distribution en "ailes de papillons", respectant généralement les cils de sac costo-diaphragmatiques et les sommets. Cet aspect est celui que l'on rencontre plus volontiers au décours des poussées et après une évolution prolongée.

A côté de cet aspect typique, en période de poussée, il est plus fréquent de noter une image faite de gros nodules de taille variable, touchant de façon diffuse les deux champs pulmonaires. Ces opacités peuvent confluer en certains endroits du parenchyme, réalisant de volumineux infiltrats ne respectant pas la distribution lobaire ou segmentaire. C'est le cas de notre petite malade, qui présentait dans la région apexienne gauche une opacité floue sans limites nettes.

Si ces images radiologiques sont évocatrices de par leur aspect, elles le sont également de par leurs caractères évolutifs. En effet, ces images macro-nodulaires que nous venons de décrire en période de poussée, vont disparaître spontanément ou sous traitement. Le nettoyage peut être spectaculaire, surtout s'il

s'agit des premières poussées, ailleurs il peut être incomplet. C'est là que l'image micro-réticulo-nodulaire va persister et s'accentuer progressivement selon la fréquence des poussées.

Des adénopathies hilaires ou médiastinales sont parfois signalées.

La silhouette cardiaque est habituellement normale, mais comme dans notre observation on peut parfois noter un débord de l'arc inférieur droit.

L'association d'un tableau clinique complet et d'images radiologiques ainsi décrites, permet d'évoquer fortement le diagnostic d'hémosidérose pulmonaire. Mais nous verrons plus loin que les formes radiologiquement normales en début d'évolution ne sont pas rares (19 cas sur 90). Ainsi les signes radiologiques n'apparaissent qu'à la 2ème ou 3ème poussée dans les sept observations de DUTAU (54).

II - LES CRITERES DE "CERTITUDE"

Certains examens sont de pratique simple et s'ils ne sont pas toujours fidèles, ils n'en demeurent pas moins précieux. D'autres plus difficiles à pratiquer, doivent être indiqués dans certains cas particuliers.

1) LA RECHERCHE DE SIDEROPHAGES

Ce sont des macrophages provenant de la desquamation de l'épithélium alvéolaire. Leur fonction est de phagocyter l'hémosidérine libérée par l'hémolyse post-hémorragique.

Leur recherche se fera dans les crachats, plus sou-

vent dans le liquide de tubage gastrique chez l'enfant, ou encore dans la sérosité bronchique obtenue par broncho-aspiration.

Quand ils existent, ils ne posent pas de problèmes de reconnaissance, mais souvent leur recherche demeure négative, ceci d'autant plus lorsqu'elle se fait sur le liquide de tubage ou dans les expectorations et lorsque le malade est en phase de rémission.

Parmi 49 observations où ils sont recherchés par ces méthodes, 12 cas sont négatifs (soit presque 1 fois sur 5). Les résultats de la broncho-aspiration semblent identiques (2 cas négatifs sur 11 observations étudiées, FREOUR (62) et FOURRIER (61)).

Devant ces résultats négatifs, les recherches doivent être répétées. Certains auteurs ont même proposé la ponction pulmonaire à l'aiguille, mais cette méthode exposant à des accidents (pneumothorax, poussée évolutive) il semble qu'elle soit peu retenue (19 fois étudiée sur nos 90 observations). REPETTO (144) signale 3 cas où la recherche de sidérophages aurait été négative même par cette technique.

Si cet examen s'avère infidèle, il apparaît également peu spécifique, nous verrons au chapitre du diagnostic que les sidérophages peuvent se voir dans toutes les hémorragies pulmonaires. Aussi doit-on pousser plus loin les investigations para-cliniques.

2) LA BIOPSIE PULMONAIRE SOUS THORACOTOMIE

Elle apporte la preuve du diagnostic, en montrant les lésions fondamentales de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique. Mais ce diagnostic ne peut être formel qu'après avoir éliminé toute autre cause d'hémosidérose ; car il semble bien que la seule introduction de sang

dans les poumons entraîne des modifications morphologiques en tous points superposables à celles de l'hémossidérose (IRWIN (82)).

Donc c'est un examen qui n'a pas de spécificité absolue et qui, nécessitant une anesthésie générale, demeure une intervention à haut risque chez ces enfants à la fonction respiratoire précaire.

3) L'EXPLORATION ISOTOPIQUE

Les observations se sont multipliées ces dernières années. Nous l'avons trouvée étudiée dans 22 cas.

Onze fois elle permet d'affirmer le diagnostic (SAMUELS (153), FREOUR (62), ORSINI (131), FOURRIER (61), BRUNE (17), GILLY (68), LAVIGNON (102), DUTAU : 2 observations (54), CAYROCHE (35) et CHAVELET (44)). Dans les onze autres cas, l'exploration n'a comporté qu'une étude de la durée de vie des hématies marquées par le chrome 51, où il s'agissait de malades en phase de rémission.

En pratique, la méthode consiste à injecter une dose traceuse de radio-fer 59 (0,3 micro-curies par kilogramme de poids corporel), ce fer est lié à la propre sidérophiline du sujet. Cette sidérophiline ainsi marquée est ensuite injectée par voie intra-veineuse et l'on suit sa disparition dans le plasma par des prélèvements sanguins convenablement espacés (toutes les 15 minutes pendant 90 minutes, puis à la 2ème, 6ème, 12ème et 24ème heure, enfin tous les deux jours pendant quinze jours).

On mesure ainsi l'activité plasmatique et du sang total de chaque échantillon.

Parallèlement on réalise des comptages externes en regard de la rate, du foie, du sacrum et des deux champs

pulmonaires, cela pendant un minimum de quinze jours. En fait, il s'avère indispensable de poursuivre cette exploration pendant un temps beaucoup plus long (79 jours dans le cas de GILLY (68), 210 jours pour BRUNE (17)).

Les résultats montrent dans un premier temps des anomalies non spécifiques, témoignant seulement de l'hyper-activité médullaire. On note en effet une accélération du "turn-over" plasmatique du radio-fer :

- la vitesse de disparition plasmatique du fer est très accélérée,
- son incorporation dans les globules rouges est rapide,
- sa fixation est intense et rapide au niveau du sacrum.

Ces épreuves donnent des résultats analogues à ceux que l'on voit dans les anémies hypochromes par carence en fer.

L'épreuve la plus intéressante consiste à explorer par comptage externe l'augmentation progressive de la radioactivité pulmonaire. Cet accroissement devient de plus en plus significatif à mesure que le temps s'écoule, d'où l'intérêt de prolonger cette exploration.

On ne note aucune fixation anormale au niveau du foie, de la rate, ou du sacrum. CAYROCHE (33) décrit cependant une observation où l'étude par le fer 59 et le chrome 51 montre un double phénomène : d'une part, une fixation pulmonaire, d'autre part, une séquestration splénique. Cette séquestration splénique n'a jamais été mentionnée depuis dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique. L'auteur évoque la participation d'un processus hémolytique, malgré la négativité des recherches immunologiques dans ce cas.

Les auteurs s'accordent pour attribuer à l'exploration isotopique une valeur diagnostique identique à celle des résultats de la biopsie pulmonaire. En effet le comptage externe fait nettement la preuve d'une séquestration du fer au niveau du parenchyme pulmonaire. Mais pour qu'elle reste un argument diagnostique décisif, elle doit être pratiquée en période de poussée évolutive et à condition de prolonger le comptage pulmonaire.

En période de rémission, ces anomalies disparaissent, la durée de vie des hématies est normale.

III - LES AUTRES EXAMENS

Ils sont d'un intérêt diagnostique moins grand, mais nous le verrons, non négligeable.

La Bronchoscopie, la Bronchographie Lipiodolée, la Scintigraphie pulmonaire étaient normales dans les rares cas où elles furent étudiées.

L'Exploration cardio-vasculaire est habituellement normale, surtout en début d'évolution, cependant :

- 1) L'Electrocardiogramme peut parfois montrer des signes de surcharge et d'hypertrophie droite dans les formes avancées.
- 2) Le Cathétérisme des cavités droites, aurait montré dans quelques cas vus tardivement une élévation du gradient de pression artériolo-capillaire ou parfois même une hypertension artérielle pulmonaire, CAYROCHE (33) cite CHAPTAL, MEYER, HALMAGYI.

Dans notre étude, nous avons retrouvé cette exploration dans 12 cas seulement. Neuf fois les résultats étaient normaux.

Ailleurs, NEIMANN (125) trouve "une légère hypertension capillaire pulmonaire, pouvant correspondre à une atteinte du coeur gauche" (l'angiocardigraphie révélera dans cette observation une forte dilatation des cavités gauches, surtout du ventricule).

TOUTENU (179) décrit : "une hypertension artérielle pulmonaire stade II et une hyperpression capillaire pulmonaire en rapport avec une atteinte du coeur gauche".

Enfin, ROBERTS (145) trouve "une hypertension artérielle pulmonaire sans lésion gauche".

3) Enfin, l'angiocardigraphie :

- permet comme dans le cas de NEIMANN (125) de découvrir une dilatation ventriculaire gauche et une ectasie aortique, dans cette observation particulière associant hémosidérose pulmonaire dite "idiopathique" et pseudo-xanthome élastique.
- ou encore pour BINET (13), permet de découvrir que sa petite malade présentait en fait une sténose congénitale des veines pulmonaires.

Aussi nous pensons que cette exploration n'est pas nécessaire au diagnostic d'hémosidérose pulmonaire, mais que dans certains cas elle est d'indication absolue pour affirmer le caractère primitif ou secondaire de cette hémosidérose.

La radiocardigraphie sélective droite au krypton 85 a rarement été étudiée (3 observations de CAYROCHE (33) et une de Mme PLICQUE (138)). Elle a permis de mettre en évidence dans les trois cas de CAYROCHE un effet shunt droit-

gauche, attribué au trouble de la diffusion alvéolo-capillaire, et permet ainsi de préciser l'importance de ce trouble.

Quant aux données de l'Exploration fonctionnelle respiratoire, elles ont été rapportées par de nombreux auteurs. Les constatations faites par HUGUES (78) dans son observation résument bien les renseignements fournis par la littérature. Au début de la maladie, les altérations de la fonction respiratoire sont minimales. Lorsqu'il y a des troubles fonctionnels, ceux-ci associent :

- un syndrome restrictif, caractérisé par une diminution des volumes et des débits, portant en particulier sur la capacité vitale. Le VEMS est abaissé, mais le rapport VEMS/CV est normal. Le VR est normal ou parfois augmenté, du moins en valeur relative.
- un syndrome gazométrique de bloc alvéolo-capillaire marqué par une hypoxie discrète avec hypocapnie et tendance à l'alcalose.

Les troubles du transfert n'ont été étudiés que très rarement. Lorsque la DLCO est mesurée, sa valeur est légèrement abaissée.

La mécanique respiratoire a été étudiée plus rarement encore. HUGUES note un abaissement de la compliance dynamique, alors que les résistances bronchiques sont normales, ce qui témoigne, conclue-t-il, d'une évolution relativement avancée.

- oOo -

ANATOMO - PATHOLOGIE

- oOo -

Aux données nécropsiques, se sont ajoutées les données histologiques fournies par la biopsie chirurgicale, et depuis quelques années les observations avec microscopie électronique se multiplient. Malgré cela, aucune explication pathogénique n'a pu être fermement retenue jusqu'alors.

MACROSCOPIE

A l'ouverture du thorax, les plèvres sont libres, les poumons sont volumineux, lourds et de consistance irrégulièrement augmentée. L'aspect macroscopique le plus caractéristique est celui de "l'induration brune". En effet, la surface est ferme, brun-rouge ou rouille, avec quelques plages d'hémorragies disséminées à prédominance sous-pleurale.

A la coupe, on retrouve de façon diffuse dans les deux poumons cette coloration brun-rouille, qui paraît plus accentuée au niveau du pédicule. A côté, on trouve des foyers hémorragiques récents de taille variable, mal limités, donnant un aspect "pommelé".

On trouve également un emphysème multifocal à petites bulles.

La paroi bronchique, les gros vaisseaux, ne montrent pas d'altérations. Mais il est fréquent de trouver du mucus sanglant dans la lumière bronchique.

Les ganglions péri-bronchiques et juxta-trachéaux sont augmentés de volume, de couleur brun rouge.

En dehors de l'appareil pulmonaire, les seules anomalies visibles sont :

- une dilatation des cavités cardiaques droites, en rapport avec la défaillance cardiaque terminale et parfois une hypertrophie ventriculaire droite.
- des modifications de stase, en particulier, foie cardiaque, sans fibrose (stade I et II), augmenté de volume, offrant un dessin "muscade". La rate est également augmentée de volume, rouge sombre, ferme, les corpuscules de MALPIGHI sont très nettement visibles.

EN MICROSCOPIE OPTIQUE

Les poumons sont le siège de lésions bilatérales et diffuses. A côté des zones normales ou oedémateuses, on observe des zones d'alvéolite hémorragique ou d'alvéolite oedémateuse, hémorragique et macrophagique.

Dans ces zones d'alvéolite macrophagique, la lumière alvéolaire est remplie de cellules volumineuses de type histiocytaire, bourrées de pigment brunâtre d'hémosidérine, dont la nature ferrique est démontrée par la coloration de PERLS. A côté, de ces volumineux phagocytes,

les alvéoles contiennent des grains d'hémosidérine libres et de très nombreuses hématies.

En 1961, SOERGEL et SOMMERS (163) se sont particulièrement attachés à l'examen microscopique de la paroi alvéolaire et à partir de 17 cas ont pu établir les bases du diagnostic histologique de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique. Pour eux il existe deux types d'anomalies :

- 1) celles qui sont constamment présentes, même en période de rémission et quelque soit le degré d'évolution :

 - d'une part, l'altération des cellules épithéliales alvéolaires. Ces cellules sont hyperplasiées, irrégulières et présentent des aspects variés de dégénérescence granulo-vacuolaire. Certaines cellules desquament, laissant à nu le capillaire sous-jacent.
 - d'autre part, la dilatation et la tortuosité des capillaires alvéolaires qui sont parfois ectasiés dans la lumière alvéolaire, réalisant un aspect micro-angiomateux (cas de notre observation). Aucune solution de continuité n'a pu être démontrée.

Parmi les images constantes, ces auteurs signalent également l'absence de modification des membranes basales de l'épithélium alvéolaire et des capillaires.

- 2) Les lésions inconstantes, indépendantes de la durée d'évolution de la maladie et aussi de son issue fatale :

 - des degrés variables de fibrose interstitielle diffuse, réalisant ce qu'ils appellent un aspect de "cirrhose pulmonaire".

- une hémossidérose du tissu interstitiel, soit sous forme de granulations de pigments ferriques à l'état libre au contact des fibres collagènes ou des fibres élastiques, soit inclus dans les histiocytes.
- une altération des fibres élastiques, qui pour NANCEKIEVILL et TAIT, cités par CAYROCHE (33) manquerait dans les formes à évolution rapidement mortelle. Le réseau est tantôt normal, tantôt hyperplasique avec épaississement des fibres qui prennent un aspect globuleux. Elles sont le plus souvent morcelées fragmentées, incrustées de pigments ferriques et calcaires, puis phagocytées par des cellules géantes multinuclées.

Le système vasculaire pulmonaire et bronchique, ne montre, en général, aucune anomalie, à l'exception des artérioles et des veinules de petit et moyen calibre, dont la tunique élastique présente les mêmes altérations que celles observées dans la paroi alvéolaire. Cependant, dans notre observation, il a été noté un épaississement fibro-élastique de l'intima du tronc de l'artère pulmonaire, qui pourrait être le témoin d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Il est fréquent de retrouver une péri-lymphangite chronique. On remarque, en effet, surtout autour des lymphatiques péri-bronchiques une accumulation de lymphocytes, de plasmocytes et de sidérophages. Les ganglions lymphatiques péri-bronchiques et médiastinaux présentent une hyperplasie réticulaire des sinus, avec congestion, et peuvent montrer aussi des sidérophages.

Les petites bronches peuvent être infiltrées par le pigment, par contre la paroi des grosses bronches est

intacte.

Les capillaires sous-pleuraux sont dilatés et congestifs. Les fibres collagènes et élastiques sous-pleurales sont incrustées d'hémosidérine.

L'élément primordial est donc la surcharge ferrique des poumons. (Ceci a pu être confirmé par les méthodes de micro-calcination). On ne retrouve aucune surcharge ferrique nulle part ailleurs, notamment au niveau du foie, de la rate et de la moëlle osseuse, cette dernière étant hyperplasique surtout au niveau de la lignée rouge.

Plus particulières sont les lésions myocardiques découvertes à l'autopsie d'un certain nombre d'observations, sous forme d'une fibrose du ventricule gauche avec infiltration cellulaire ou exsudation oedémateuse péri-vasculaire. Ces lésions myocardiques n'atteignent pas toute la paroi ventriculaire, mais sont réparties en grandes plages séparant un myocarde d'aspect normal. La paroi du ventricule droit est normale. A côté de ces lésions, il est fréquent de trouver des foyers de dégénérescence granulo-graisseuse.

Quant aux Etudes en MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Elles donnent, jusqu'à présent, des résultats discordants. Discordances qui sont probablement liées aux différents stades évolutifs des lésions, mais aussi à la topographie en foyers que l'on rencontre dans cette affection.

La plupart des auteurs retrouvent, cependant, les mêmes altérations au niveau des sidérophages. Ainsi DUPONT, GOSSELIN (57) et Mme PLICQUE (138) (qui reprend dans sa thèse les travaux de NACCARATO et BASSLER) décrivent tous, trois sortes d'inclusions dans ces sidérophages : de l'hémosidérine contenue dans les lysosomes, des grains de ferritine et de nombreuses figures myéliniques. Ils notent aussi l'absence d'anomalies au niveau des mitochondries.

Ailleurs, parmi les travaux récents, nous devons citer :

- ceux de HYATT (80) qui, dans son observation, trouve pour la première fois, une rupture de la membrane basale des capillaires ;
- ceux d'ELLIOT et KUHN (57) qui, en 1970, décrivaient un aspect particulier de la membrane basale capillaire. Ils constataient en effet chez leur patient, qui présentait une "hémosidérose pulmonaire idiopathique" clinique et anatomique, un dépôt dense sous-endothétial, ayant l'aspect de particules protéïniques au microscope électronique. Ce dépôt protéïnique associé à une diminution du complément faisait évoquer l'existence d'un conflit immunologique. En fait, après deux ans d'évolution, le diagnostic doit être révisé, la clinique et la biologie permettant d'affirmer qu'il s'agit d'un lupus érythémateux disséminé.

Aussi, nous pensons avec IRWIN (82) que le diagnostic histologique de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique ne pourra être qu'un diagnostic d'exclusion.

- oOo -

DIAGNOSTIC - FORMES CLINIQUES

ET LES SYNDROMES VOISINS

- oOo -

LE DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose, nous l'avons vu, sur l'association :

1) d'Un Syndrome Anémique,

caractérisé par une anémie hypochrome hyposidérémique "régénérative" (réticulocytose supérieure à 150 000/mm³ et érythroblastose au myélogramme). C'est une anémie par saignements répétés.

2) d'Un Syndrome Pulmonaire,

Défini cliniquement par des hémoptysies, une dyspnée et une cyanose lors des poussées. Radiologiquement, par l'existence d'opacités diffuses, le plus souvent bilatérales, d'aspect nodulaire, de taille variable, plus ou moins confluentes en certains endroits du parenchyme. Ces opacités sont fugaces durant, de quelques jours à quelques semaines. Au décours d'une évolution plus ou moins prolongée (2ème ou 3ème poussée en moyenne pour DUTAU (54)) une image micro-réticulo-

nodulaire bilatérale en "ailes de papillon" va persister entre les poussées et s'accentuer avec elles, en rapport avec la fibrose et l'hémossidérose.

L'évolution par poussées constituera un troisième argument diagnostic.

Mais, à côté de ces formes complètes où tous les signes d'appel sont présents, il existe des formes trompeuses qui ouvrent le chapitre du :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL et des FORMES CLINIQUES

- 1) il en est ainsi de la forme anémique pure, dont la fréquence n'est pas négligeable, puisque sur 90 observations recueillies dans la littérature, nous trouvons 37 cas où le diagnostic est celui d'une anémie apparemment isolée, ou associée à une dyspnée qui peut facilement être rattachée à la déglobulisation, ou encore associée à des douleurs abdominales. Dans tous ces cas les clichés pulmonaires sont normaux. C'est particulièrement en début d'évolution que l'on rencontre cette forme, mais les observations comme celle de LEPERCQ (104), où pendant onze mois les clichés pulmonaires restent normaux ne semblent pas exceptionnelles.

Cette anémie sera à différencier, non pas tant d'une anémie par carence martiale, mais plutôt d'une anémie par saignements répétés, notamment digestifs, et aussi d'une anémie par hémolyse. Il est facile d'évoquer ce dernier diagnostic devant l'association fréquente de la pâleur à un subictère (1 cas sur 10) et une hé-

pato-splénomégalie (1 fois sur 3) ; et ce d'autant plus qu'une hyperbilirubinémie liée à l'hémolyse pulmonaire est souvent notée (des chiffres de 21-23 mg de bilirubine totale sont signalés, GAS (65), CASTEL (27)). Mais le fer sérique est bas, la résistance globulaire est normale, le test de COOMBS est négatif, la recherche d'agglutinines froides est négative ou à des taux trop faibles, l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

- 2) à l'opposé, c'est une pneumopathie ou des infections broncho-pulmonaires récidivantes qui ouvrent la scène (1 fois sur 10).

Ailleurs, c'est le diagnostic d'une hémoptysie, en particulier chez l'adulte.

Enfin, devant une miliaire pulmonaire isolée, on discutera une tuberculose pulmonaire, une maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, une mycose, un carcinome ou tout autre processus malin.

C'est dans ces formes incomplètes que seront particulièrement indiqués les examens complémentaires.

Le plus simple consistera en la recherche de sidérophages dans les crachats ou dans le liquide de tubage gastrique. Si cet examen peut être considéré comme quasi spécifique chez le petit enfant, en raison de l'exceptionnelle rareté des hémoptysies chez lui (GIRAUD (69)), il ne peut suffire au diagnostic. A cet effet on doit signaler l'observation de BINET (13), concernant une enfant qui, entre l'âge de 3 mois et celui de 4 ans, présente cinq poussées hémoptoïques ; à la troisième poussée, cette hémoptysie s'accompagne d'une anémie et d'images "hilaires et péri-hilaires", la recherche de sidérocytes

est plusieurs fois positive ; le diagnostic momentanément posé est celui d'hémosidérose pulmonaire.

A 4 ans, grâce à un cathétérisme et une angiocardio-graphie, on porte le diagnostic de sténose des veines pulmonaires. Une correction chirurgicale assure la guérison de la petite malade.

Ce manque de spécificité est évidemment plus net encore chez l'enfant plus grand et l'adulte. D'autre part cet examen s'avère infidèle, puisque sur 49 observations, ils sont absents 12 fois (soit presque 1 fois sur 5). L'élimination irrégulière de ces sidérophages, surtout en période de rémission, fait qu'il est indispensable de répéter cet examen. Ce n'est parfois qu'à la deuxième, troisième, voire la cinquième poussée comme dans un cas de CAYROCHE (35) qu'ils seront trouvés.

Malgré le manque de spécificité absolu, l'irrégularité de leur émission, la présence de ces sidérophages constitue un argument diagnostique de haute probabilité. Mais à l'heure actuelle, il semble que cet élément doit être considéré comme un simple chaînon entre la clinique et d'autres explorations plus poussées.

La technique de recherche utilisant le liquide de broncho-aspiration semble peu retenue, et la proportion de résultats négatifs nous apparaît identique (2 fois sur 11 cas).

Quant à la ponction pulmonaire transpariétale, si elle semble plus souvent positive, elle n'est pas sans danger.

Deux examens permettront, en fait, d'affirmer le diagnostic d'hémosidérose pulmonaire, et tous les auteurs semblent s'accorder pour faire prévaloir l'exploration isotopique en période de poussée. En rémission, cet exa-

men n'est d'aucun secours et c'est là, en raison des risques opératoires moins grands, qu'il faut pratiquer la biopsie pulmonaire chirurgicale.

Le diagnostic positif d'hémosidérose pulmonaire étant posé, il faut en affirmer la nature "idiopathique", et pour cela éliminer toutes les étiologies connues. Notre propos n'est pas de les envisager toutes en détail, nous les citerons.

Ainsi, les hémosidéroses secondaires peuvent se voir :

- au cours des sidéroses diffuses (sidéroses post-transfusionnelles, hémochromatoses) ;
- au cours des affections broncho-pulmonaires (traumatismes, infarctus pulmonaires, hémoptysies, inhalations d'hématémèses, processus inflammatoires...) ;
- et chaque fois qu'une cardiopathie détermine une hypertension artérielle pulmonaire importante et de longue durée. L'hémosidérose de ces cardiopathies n'atteint généralement pas l'intensité des lésions que l'on peut observer dans la forme idiopathique. Le rétrécissement mitral est, sans nul doute, la cardiopathie la plus souvent en cause, mais l'hémosidérose pulmonaire peut également se voir au cours d'un rétrécissement aortique, une communication inter-ventriculaire ou inter-auriculaire.

Enfin, une sténose congénitale des veines pulmonaires, comme dans le cas de BINET (13), qui évolue sous le masque d'une hémosidérose pulmonaire, nous paraît pouvoir être placée parmi ces formes cliniques et nous pensons qu'il pourrait s'agir là d'une forme clini-

que "frontière" entre l'hémosidérose idiopathiques et les hémosidéroses secondaires. En effet, certaines observations insuffisamment explorées d'hémosidérose pulmonaire dite "idiopathique" étaient peut-être des sténoses des veines pulmonaires.

C'est pourquoi cathétérisme et angiocardiographie nous apparaissent indispensables.

Par ailleurs, ils nous semblent indiqués dans ces formes où à côté du souffle systolique parfois intense lié à l'anémie, on constate une cardiomégalie ou des modifications de l'électrocardiogramme, et pour lesquelles affirmer l'intégrité cardiaque n'est pas toujours facile.

A côté des formes "pures" d'hémosidérose pulmonaire idiopathique, il existe un certain nombre d'observations particulières, représentées par des associations à des syndromes ou anomalies diverses. Nous en avons relevé dans la littérature, qui font figure de raretés. Sans qu'il soit possible de leur donner une explication, il semble qu'elles puissent constituer des arguments indirects en faveur de telle ou telle hypothèse pathogénique.

Ainsi :

- HUNG WANG (79), décrit un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique survenant chez un enfant de 3 ans ayant développé 13 jours après une naissance prématurée et compliquée par la formation de membranes hyalines, un syndrome de WILSON-MIKITY.
- LANE et HAMILTON (99), décrivent l'association d'une hémosidérose pulmonaire idiopathique et d'une stéatorrhée idiopathique.
- l'association : trisomie 18 - hémosidérose pulmonaire

idiopathique est observée l'une par DUTAU (54), l'autre par ORSINI (131). LAVIGNON (102), lui, décrit un syndrome polymalformatif. Enfin, l'association à un syndrome de GRONBLAD-STRANDBERG-TOURAINÉ par NEIMANN (125) permettent, nous le verrons plus loin, d'évoquer une anomalie des fibres élastiques.

- BACARDI et FOZ (7) décrivent une hémossidérose pulmonaire idiopathique avec thyroïdite d'HASHIMOTO et arthrite rhumatoïde probable.
- l'association à une arthrite rhumatoïde reste une rareté, mais l'existence possible d'un conflit immunologique liant ces deux syndromes doit faire prendre en considération les observations publiées. SMITH (160) en cite deux cas et rapporte une observation personnelle. SAMUELS (153) mentionne également un cas.
- l'association à une myocardiopathie semble plus fréquente, puisqu'en 1970, TOUTENU (179) dans sa thèse en rapporte 14 observations.

Les lésions consistent nous l'avons vu en une myocardite fibreuse du ventricule gauche, à l'origine d'un syndrome terminal d'insuffisance cardiaque.

Cette association myocardite-hémossidérose pulmonaire idiopathique ne reçoit pas jusqu'à présent d'explication satisfaisante. Il semble, toutefois, que ces lésions soient indépendantes l'une de l'autre (MONNET (116), BRUNE (17)).

L'hypothèse selon laquelle la libération de 5 hydroxytryptamine ou de substances apparentées, provoquerait une fibrose analogue à celle que l'on voit sur le ventricule droit du "cardinoïde du grêle" a été formulée (KENNEDY (92), MARTINEZ-VASQUEZ (111)). Mais ces auteurs et d'autres s'accordent avec CAMPBELL (26), qu'ils citent, pour penser qu'il s'agirait plutôt du résultat de l'agression d'un même facteur étiologique

de nature inconnue, à l'origine à la fois de l'hémossidérose et de la myocardiopathie. Là aussi, l'éventualité d'un processus immun n'est pas exclue.

Il est alors tentant de rapprocher ces trois dernières associations de faits plus fréquemment rencontrées, en particulier de l'association à un glomérulo-néphrite, dans le cadre d'un syndrome de GOODPASTURE.

LES SYNDROMES VOISINS

Il s'agit là de la grande famille des syndromes "pneumo-néphritiques", la charnière nosologique étant représentée par un syndrome particulier : le syndrome de GOODPASTURE.

Ce syndrome se définit cliniquement par l'association d'une pneumopathie hémoptoïque et d'une glomérulo-néphrite. Cette affection touche l'adulte jeune (âge moyen : 33 ans pour Mme SARAVANE (154)), plus souvent l'homme.

Les premiers signes sont le plus souvent pulmonaires (88 % des cas pour Mme SARAVANE) : hémoptysies, dyspnée, toux, les signes physiques sont pauvres. La radiographie pulmonaire montre des images miliaires ou réticulo-nodulaires péri-hilaires diffusant vers la périphérie, entre les poussées ; pendant les hémorragies il s'agit d'opacités floconneuses à tendance résolutive.

Cette ~~symptomatologie~~ en tous points superposable à celle de l'hémossidérose pulmonaire, est suivie, à plus ou moins longue échéance, du syndrome rénal (protéinurie, hématuries, insuffisance rénale sans hypertension). Cette association pneumo-rénale est complétée par une anémie hypochrome.

L'évolution par poussées est mortelle, du fait surtout de l'insuffisance rénale, dans des délais variant de 3 mois à 3 ans.

Du point de vue anatomique, ce syndrome se caractérise par des lésions d'alvéolite hémorragique et macrophagique et par une glomérulo-néphrite proliférative focale ou diffuse suivant le degré d'évolution.

Les rapports qui peuvent unir l'hémosidérose pulmonaire idiopathique à ce syndrome ne sont pas faciles à définir. Pourtant, on ne peut manquer d'être frappé par la similitude des manifestations pulmonaires. Si le terrain est différent, si l'évolution est différente, on doit, malgré tout, remarquer que l'hémosidérose pulmonaire idiopathique "pure" n'est pas rare chez l'adulte jeune. Et il semble bien que dans un certain nombre d'hémosidéroses pulmonaires idiopathiques "typiques" on ait pu trouver une protéinurie avec ou sans hématurie, ou une atteinte glomérulaire à la vérification anatomique.

Tous ces faits suggèrent bien l'existence d'un lien unissant ces deux syndromes. S'agit-il d'un lien d'ordre immunitaire ?

C'est ce que les travaux expérimentaux et l'immuno-histo-chimie ont tenté de démontrer, en prouvant d'une part l'existence d'un conflit immunologique dans le syndrome de GOODPASTURE, d'autre part en affirmant la parenté antigénique existant entre les membranes basales glomérulaires et celles des capillaires alvéolaires.

WILLOUGHBY et DIXON (186) ont pu ainsi provoquer chez le rat des lésions pneumo-rénales en tous points superposables à celles du syndrome de GOODPASTURE, après injection d'anticorps anti-pulmonaires hétérologues.

LERNER, GLASSOCH et DIXON (105), en 1967, démontrent à partir d'éluats de reins atteints de syndrome de GOODPASTURE, l'existence d'anticorps anti-membranes basales glomérulaires qui réagissent in vitro et in vivo avec la membrane basale de reins normaux.

Et il fut démontré, à partir de syndromes de GOODPASTURE, que les éluats de poumons contiennent des anticorps qui se fixent sur les membranes basales glomérulaires, et qu'à l'inverse des anticorps contenus dans les éluats de reins, se fixent sur les membranes basales alvéolaires (KOFFLER (93)). Une telle réaction croisée implique donc l'existence d'un certain nombre de déterminants antigéniques communs aux poumons et aux reins.

Le nombre des observations comportant une étude immuno-histologique est réduit puisqu'en 1969 TUCHAIS et OURY (180) n'en dénombraient qu'une dizaine. Pour tous les auteurs la fluorescence des sérums anti IgG et anti bêta1C globuline est nette sur les coupes rénales, où elle prend une disposition linéaire ininterrompue. Par contre, la fluorescence pulmonaire, nette dans l'observation de KOFFLER, est moins souvent retrouvée (TUCHAIS cite les cas de KROE, MARKOVITZ et STURGILL).

L'existence d'un conflit immunologique dans le syndrome de GOODPASTURE, paraît donc incontestable, mais il est encore impossible de savoir quel est son rôle dans la génèse de la maladie.

La parenté antigénique des membranes basales glomérulaires et alvéolaires étant démontrée, peut-on penser que l'hémosidérose pulmonaire idiopathique et le syndrome de GOODPASTURE sont une seule et même maladie à des stades différents ? Quel serait l'agent causal ? Quel serait le mode d'enchaînement ?

Autant de questions qui ne trouvent encore de réponses que dans les hypothèses pathogéniques. Ainsi, DUNCAN (50), étudiant six syndrômes de GOODPASTURE, retrouve, lui aussi, une immunofluorescence nette le long des membranes basales glomérulaires ; et dans deux de ses observations étudiées au microscope électronique, il découvre sur les coupes rénales des dépôts ressemblant "étrangement à des particules virales".

Se basant sur ces constatations, il propose alors l'hypothèse suivante : la maladie commencerait au poumon et serait due à une infection virale. Il y aurait alors réaction de l'hôte, avec formation d'anticorps et de complexes "anticorps-complément-antigène" (antigène = le virus) se fixant sur le rein et déterminant la glomérulo-néphrite secondaire.

Si les rapports de l'hémossidérose pulmonaire idiopathique et du syndrome de GOODPASTURE sont difficiles à établir, ils le sont d'autant plus qu'à côté de ce syndrome pur de GOODPASTURE il existe des formes s'associant à des manifestations cutanées (purpura) et à l'atteinte d'autres appareils (myocarde, artères) qu'il faudra distinguer :

- des collagénoses : le lupus érythémateux disséminé et la péri-artérite noueuse,
- de la granulomatose de WEGENER,
- du purpura rhumatoïde de ^{..}SCHOENLEIN-HENOCH.

- oOo -

PATHOGENIE

- oOo -

S'il est indiscutable que l'hémosidérose pulmonaire résulte d'un saignement intra-alvéolaire, le mécanisme intime de ces hémorragies, les facteurs déclenchants de la maladie demeurent inconnus. De nombreuses théories pathogéniques ont tenté d'apporter une explication.

La première en date, défendue par de nombreux auteurs, fut celle de CEELEN (37), selon laquelle il s'agirait d'une anomalie primitive des fibres élastiques des petits vaisseaux et de la charpente pulmonaire, d'origine probablement congénitale. Cette altération de la trame élastique se traduirait par un défaut d'expansibilité pulmonaire, responsable d'une stase capillaire avec hémorragie par rupture ou diapédèse.

Cette théorie trouve de nombreuses critiques, car, d'une part, elle n'explique pas l'évolution par poussée de la maladie ; d'autre part, de nombreux auteurs pensent que la dystrophie élastique que l'on observe est secondaire à l'hémorragie et aux dépôts d'hémosidérine. Ainsi, LESCHKE (106-107), cité par HUGUES, aurait "démonstré la libération sur place d'élastomucase lors des dépôts ferreux, de sorte que les modifications des fibres élasti-

ques ne sont que secondaires, et traduisent simplement la digestion de l'élastine par l'enzyme".

Enfin, cette altération manquerait dans les formes à évolution aigüe (KUSCHNER, NANCEKIEVILL, SCHEIDEGGER, SMITH, TAIT, tous cités par CAYROCHE (33) dans sa thèse).

Cependant, il existe quelques observations troublantes, où l'hémosidérose pulmonaire idiopathique semble s'intégrer dans le cadre d'une atteinte diffuse du tissu élastique. C'est le cas de l'observation de NEIMANN (125) : il s'agit d'un garçon de 15 ans chez qui l'on découvre, après avoir affirmé le diagnostic d'hémosidérose pulmonaire "idiopathique", un syndrome de GRÖNBLAD-STRANDBERG-TOURRAINE se traduisant chez ce patient par une atteinte ventriculaire gauche associée à une éctasie aortique. La biopsie cutanée pratiquée montre des lésions sinon caractéristiques, du moins évocatrices de dystrophie élastique.

ORSINI (131), en 1969, publie une observation associant hémosidérose pulmonaire idiopathique et trisomie 18. Les fibres élastiques pulmonaires et cutanées ne furent pas étudiées. Mais les altérations du tissu élastique n'étant pas exceptionnelles dans les aberrations chromosomiques, l'auteur pense qu'une dystrophie élastique pourrait être à l'origine de ce cas d'hémosidérose. En outre, citant les travaux de FIALKOW, selon lesquels la présence d'auto-anticorps chez la mère prédisposerait aux anomalies de la méïose et par là aux aberrations chromosomiques, il émet l'hypothèse de l'existence d'un processus immunitaire à l'origine, à la fois du syndrome malformatif et de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, rejoignant ainsi la théorie de STEINER.

Dans une observation de GILLY (68), il existe également

une atteinte importante des fibres élastiques pulmonaires et dermiques.

Parmi les observations colligées par DUTAU (54), il en ait une, où il est fait état d'une dystrophie de la charpente élastique pulmonaire et dermique chez une enfant de 3 mois atteinte d'une trisomie 18 et d'une hémossidérose pulmonaire idiopathique à forme suraigüe.

Enfin, l'observation de LAVIGNON (102), en 1972, dans laquelle sont associés une hémossidérose pulmonaire idiopathique et un syndrome malformatif avec hypertrophie des fibres élastiques du derme.

Ces observations nous permettent de conclure avec ces auteurs qu'un certain nombre d'hémossidéroses pulmonaires idiopathiques sont en relation avec une dystrophie élastique primitive ; le mécanisme des saignements restant encore peu clair. Et c'est pourquoi ces auteurs (NEIMANN, GILLY) préconisent une étude histologique, non pas seulement du poumon, de la petite circulation et du derme, mais aussi de tout organe renfermant du tissu élastique.

L'existence d'un trouble du métabolisme de l'hydroxyproline dans l'observation de E. KAISER (88) vient encore appuyer cette hypothèse. En effet, cette constatation permet d'évoquer une altération des fibres collagènes et ainsi de tout le tissu de soutien pulmonaire.

La seconde théorie, qui aurait été avancée par CASTRO-FREIRE (28-29-30) et CORDEIRO (47) est maintenant abandonnée. Il s'agirait de poussées d'hypersplénisme entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire. De tels signes n'ont jamais été retrouvés depuis, et les

résultats de la splénectomie dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique ne sont pas toujours convaincants.

SOERGEL et SOMMERS (161-162-163), se basant sur des données histologiques, pensent que les hémorragies sont dues à une fragilité de l'épithélium alvéolaire. Ces auteurs insistent sur l'hyperplasie des cellules alvéolaires qui se détachent par lambeaux, "laissant à nu" les capillaires pulmonaires dont les dilatations font saillies sans protection dans la lumière alvéolaire. L'hémorragie s'expliquerait alors de façon mécanique. Cette hypothèse demeure peu retenue par de nombreux auteurs pour qui ces altérations manqueraient.

La théorie hémodynamique, ne semble pas retenir davantage l'attention.

En fait c'est la théorie immuno-allergique défendue par STEINER (166 à 171), qui apparaît actuellement comme la plus vraisemblable pour les différents auteurs, et ceci malgré l'absence d'anticorps anti-poumons décelables, l'absence d'immunofluorescence sur les coupes pulmonaires (nous ne retrouvons cette dernière étude qu'une seule fois par IRWIN (82)).

Selon STEINER, après contact avec un agent sensibilisant d'origine inconnue, il y aurait formation d'auto-anticorps dirigés contre l'organe cible qu'est l'alvéole pulmonaire. A l'occasion de chaque contact avec l'allergène, il se produirait un conflit antigène-anticorps, avec dilatation capillaire, stase, exsudation plasmatique et hémorragie par diapédèse.

Les arguments en faveur de cette théorie sont nombreux, mais beaucoup restent hypothétiques.

Ils sont d'abord cliniques et thérapeutiques :

- l'évolution par poussées,
- l'éosinophilie fréquemment rencontrée au cours de la maladie,
- CAYROCHE (33) cite un cas de WIESMANN avec réaction de COOMBS faiblement positive et la présence d'agglutinines froides dans quelques observations,
- enfin, l'effet semble-t-il favorable de la corticothérapie.

Ces arguments fragmentaires, sont renforcés par plusieurs constatations :

- d'abord les constatations faites par HEINER (77); qui, testant 2200 patients, découvrit une allergie majeure au lait de vache chez 7 d'entre eux (contre 5 constituants du lait au moins). Quatre, parmi ces sept patients, présentèrent des hémoptysies, avec aux aspirations gastriques ou bronchiques des macrophages bourrés de fer. Ce qui permet de suggérer que leur maladie était semblable ou identique à l'hémosidérose pulmonaire.

Mais il faut retenir contre ces faits, que ces enfants présentaient des antécédents allergiques notables, et que tous les malades atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique ne sont pas tous porteurs de précipitines anti-lait.

Cependant, l'auteur pense qu'il pourrait s'agir là d'un agent allergénique parmi les autres. Et le fait que six de ces patients devinrent asymptomatiques après avoir supprimé le lait de vache, il pense qu'une telle conduite thérapeutique se justifierait dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

- CAYROCHE et HAMZA (35) citent les travaux de KRIEGER

qui, à partir d'une observation, comportant l'association d'une hyperplasie généralisée du tissu lymphoïde et d'un déficit en immunoglobuline IgA, remarque que de nombreuses publications mentionnent l'existence de cette hyperplasie et d'un accroissement des plasmocytes dans le système réticulo-endothélial. Et cet auteur se demande si certains cas ne pourraient pas s'expliquer par "dysfonctionnement" des macrophages pulmonaires.

MATSANIOTIS (113-114-115), rapportant lui aussi les constatations de KRIEGER, a étudié le taux des IgA chez des enfants présentant une hémossidérose pulmonaire idiopathique. Ces taux comparés à ceux d'enfants témoins du même âge montrent qu'ils sont nettement supérieurs.

Ces modifications (inconstantes) du système réticulo-endothélial ne permettant pas de tirer de conclusions quant à l'étiologie de l'hémossidérose pulmonaire idiopathique, évoquent cependant l'existence de réactions immunitaires dans ce syndrome.

Enfin, l'existence de formes associées à une arthrite rhumatoïde, une thyroïdite d'HASHIMOTO, le rapprochement qui peut être fait avec le syndrome de GOODPASTURE, sont autant d'arguments indirects en faveur de cette théorie.

Il semble donc que deux hypothèses pathogéniques puissent actuellement être retenues. La première, défendue par CEELEN, la dernière par STEINER.

Et l'on pourrait, pour conclure penser avec RAUBER

(142) que :

1) l'atteinte du tissu élastique de certains vaisseaux pulmonaires et du poumon lui-même apparaît comme constante dans cette affection,

2) l'on puisse démembrer l'hémosidérose pulmonaire dite "idiopathique" en deux catégories :

- celle assez exceptionnelle où l'atteinte élastique est certainement primitive et probablement congénitale,
- et celle plus fréquente où cette atteinte serait acquise. L'hypothèse d'un conflit immunologique est alors autorisée.

- oOo -

TRAITEMENT

- oOo -

La multiplicité des théories pathogéniques, rend compte à son tour des hésitations thérapeutiques. En effet, si le traitement symptomatique apparaît indiscutable, les traitements à visée physio-pathologique demeurent nombreux et incertains.

LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

comporte :

- les transfusions de sang complet ou d'hématies lors des poussées de déglobulisation,
- l'oxygénothérapie et les toni-cardiaques contre l'insuffisance cardio-respiratoire,
- l'antibiothérapie pour éviter une éventuelle surinfection,
- l'administration de fer pour aider à la réparation de l'anémie. Il sera bon de poursuivre largement cette thérapeutique, car cette anémie hypochrome hyposidérémique est tenace.

LES TRAITEMENTS A VISEE PATHOGENIQUE

Ils sont d'autant plus discutés qu'il est difficile d'apprécier leur efficacité dans une maladie dont on sait l'évolution spontanément capricieuse. De plus, ces traitements sont d'intérêt inégal.

Parmi les traitements proposés, trois sont d'efficacité douteuse :

- 1) la splénectomie a été pratiquée 20 fois d'après CAYROCHE et HAMZA (35). Elle réduirait la fréquence et la gravité des poussées. Cependant cette thérapeutique, proposée à partir de données empiriques, est actuellement abandonnée, et ceci d'autant plus qu'une séquestration splénique, lors des explorations isotopiques, n'a été mise en évidence que dans de très rares cas. (CAYROCHE (33) en rapporte une observation).
- 2) les chélateurs du fer : le calcium-disodium-versénate (EDTA Ca) et la desferrioxamine B, ont été utilisés dans quelques cas pour essayer de mobiliser les grandes quantités de fer entreposées dans le poumon.

L'EDTA Ca a rapidement été abandonné au profit de la desferrioxamine B qui possède une affinité élevée et plus spécifique pour l'ion ferrique. Son effet sur la sidérurie est surtout notable dans les sidéroses ; alors qu'elle augmente peu ou pas la sidérurie des sujets normaux ou hyposidérémiques. Ce qui garantirait de tous accidents en cas de surcharge thérapeutique. Le traitement a consisté le plus souvent en l'injection quotidienne de 1000 mg de desferrioxamine par voie intra-musculaire. Les résultats jugés sur la sidérurie sont variables. Ainsi, pour Mme PLICQUE (138) le trai-

tement semble inefficace, et doit être suspendu en raison de l'apparition d'un ictère grave chez son malade. Pour CAYROCHE (33), sur 3 cas traités, un seul semble répondre favorablement (mais il existe dans ce cas une hyposidérémie à 30 gamma % qui fait suspendre le traitement). HEILMEYER, CERRUTI, MAINARDI, cités par CAYROCHE, n'obtiennent pas plus de résultats. FOURNIER (60), quant à lui, semble avoir une réponse favorable.

Une telle thérapeutique paraît donc difficile à retenir. Car même si certains résultats sur la sidé-
rurie sont encourageants, il reste à démontrer que cette augmentation est bien le fait de l'utilisation des dépôts pulmonaires.

- 3) Enfin, le régime d'exclusion lactée, proposé par HEINER (77) ne semble justifié que chez le tout petit, surtout s'il y a des précipitines anti-lait. Récemment ARCHER (4) a pu traiter favorablement, ainsi, un enfant de 16 mois.

Les corticoïdes demeurent actuellement le traitement le plus utilisé.

CAYROCHE, dans sa thèse, recense 63 observations où les corticoïdes ont été utilisés. La nature, la dose et le mode d'administration de ces corticoïdes sont variables suivant les auteurs. Sur ces 63 observations, 21 cas évoluèrent vers la mort. Cependant, chez 13 d'entre eux une amélioration fut obtenue sous traitement lors des poussées précédant la mort.

Ce qui permet de penser, avec les différents auteurs, que les corticoïdes sont efficaces au moment des poussées aiguës de la maladie.

CAYROCHE propose alors le schéma thérapeutique suivant :

- utilisation systématique des corticoïdes dès que le diagnostic d'hémosidérose pulmonaire idiopathique est posé. Les doses d'attaque doivent être assez fortes, de l'ordre de 2 à 3 mg de prednisone par kilogramme et par jour.
- cette dose d'attaque semble devoir être maintenue, jusqu'à disparition complète de tous signes cliniques et hématologiques.
- par la suite, les doses seront très lentement et très progressivement diminuées, sous surveillance minutieuse. Au moindre signe faisant craindre la survenue d'une poussée, elles devront être augmentées.

Si ce schéma semble admis par la majorité des auteurs, il n'en ait pas de même pour le traitement d'entretien. Certains proposent un traitement continu avec des doses liminaires obtenues par tâtonnement. Si les poussées s'atténuent et se raréfient chez ces malades, il semble qu'ils n'en demeurent pas moins exposés à la survenue d'une poussée brutale. Ailleurs, si certains malades mènent une vie presque normale, il est fréquent que persistent de petites hémoptysies intermittentes et des poussées de déglobulisations discrètes.

Certains proposent un traitement par cures discontinues. D'autres, enfin, pensent qu'ils sont inefficaces ou dangereux en administration au long cours et ne les utilisent que dans les poussées intenses et pendant de courtes périodes.

Ces divergences thérapeutiques se retrouvent au niveau des différences d'interprétation du mode d'action des corticoïdes. Pour certains, ils diminueraient la perméabilité capillaire (et ainsi l'hémorragie) au moment des poussées, et à long terme l'évolution vers la fi-

brose. Pour d'autres, ils interviendraient au niveau d'un éventuel conflit immuno-allergique.

Une telle éventualité a permis à certains auteurs de proposer un nouveau traitement : le traitement immuno-suppresseur.

C'est STEINER (170-171) qui utilise le premier l'azathioprine. Les résultats obtenus par cet auteur laissent entrevoir quelques espoirs. Chez 3 patients atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique, il obtient ainsi une rémission durable chez 2 d'entre eux, là où les corticoïdes et la splénectomie avaient échoués. Par contre, chez le 3ème enfant, l'azathioprine, seule ou associée à la corticothérapie, reste sans effet ; de même que les traitements par le chlorambucil et le méthotrexate.

Récemment, BYRD et GRACEY (24) notent une rémission complète et durable chez un homme de 22 ans après l'administration d'azathioprine pendant 20 mois (à raison de 50 mg et 100 mg alternativement un jour sur deux). Ce traitement a été, ensuite, discontinu, puis arrêté.

En Février 1973 l'état du malade était satisfaisant. CAYROCHE et HAMZA (35) citent les travaux de CERRUTI, où cette thérapeutique associée aux corticoïdes semble également donner de bons résultats.

Par contre, elle fut sans effet dans une observation de DUTAU (54).

En admettant toujours l'hypothèse immunologique, une autre thérapeutique pourrait également être envisagée dans les formes sévères où les corticoïdes et les immuno-suppresseurs sont inactifs, c'est l'administra-

tion de sérum antilymphocytaire.

Cette thérapeutique semble n'avoir été utilisée qu'une seule fois, avec succès, dans un syndrome de GOODPASTURE, par PIROFSKY (137).

L'efficacité de ces thérapeutiques immuno-suppressives, malgré les résultats encourageants obtenus, reste difficile à apprécier, car le recul est insuffisant et le nombre de cas publiés trop restreint. Et, malgré les espoirs qu'elles apportent, le pronostic de la maladie reste sombre.

En définitive, les corticoïdes représentent encore actuellement le seul traitement valable de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique en période aigüe.

- oOo -

CONCLUSION

- oOo -

Si la clinique maintenant classique de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, caractérisée par un syndrome pulmonaire associant dyspnée, cyanose, hémoptysies, images radiologiques micro-réticulo-nodulaires, et par une anémie hypochrome hyposidérémique survenant chez un enfant, permet d'évoquer facilement le diagnostic, il n'en demeure pas moins que la confirmation de celui-ci peut être difficile.

En effet, la recherche de sidérophages est infidèle, la biopsie pulmonaire n'est pas dénuée de risques chez ces enfants à la fonction respiratoire précaire ; il s'avère également que ces deux examens manquent de spécificité ; quant à l'exploration isotopique elle n'a de valeur qu'en période de poussée.

Ce diagnostic posé, il reste le problème thérapeutique. Les différents traitements proposés, fonction des innombrables hypothèses pathogéniques, ont, nous l'avons vu, une action qu'il est difficile d'apprécier en raison du manque de recul et de l'évolution spontanément capricieuse de la maladie. Cependant, de tout cela, il ressort que la corticothérapie est encore la seule thérapeutique raisonnablement utilisable. Mais une nouvelle question : quel schéma thérapeutique adopter ?

- oOo -

BIBLIOGRAPHIE

- oOo -

Avant 1964, cette bibliographie ne comporte que les ouvrages lus ou cités.

Pour un complément de bibliographie, on peut se reporter aux travaux suivants :

- 1) CAYROCHE (Pierre). - Contribution à l'étude de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique. A propos de cinq observations chez l'enfant. Rapports avec certains syndromes voisins (217 Réf.).
Thèse Méd. Paris, 1964, n° 633.
- 2) DUPONT (A.) et GOSSELIN (B).
Les hémosidéroses pulmonaires;
Arch. Anat. Path., 1969, 17, 9-27 (274 réf.)
- 3) DUTAU (C), GHISOLFI (J), ROCHICCIOLI (P), Mme BONEU (A) CORBERAND (J) et DALOUS (A)
Hémosidérose pulmonaire idiopathique. A propos d'une série de 7 cas. Intérêt diagnostique de l'exploration isotopique.
Pédiatrie, 1972, 27, n°6, 647-667 (63 réf.)

En revanche, à compter de cette date, la bibliographie est plus détaillée, principalement en ce qui concerne les publications de langue anglaise et de langue française.

- 1 - ALEDORT L.M. et Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Severe anemia without hemoptysis one year follow-up of pulmonary function.
Arch. Intern. Med., 1967, 120, 220-223.
- 2 - ALLUE X., WISE M.B., BEAUDRY P.H. -
Pulmonary function studies in idiopathic pulmonary hemosiderosis in children.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, 107, n° 3, 410-415
- 3 - APT L., POLLYCOVE M., ROSS J.F. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. A study of the anemia and iron distribution using radioiron and radiochromium.
J. Clinic. Invest. 1957, 36, 1150-1159
- 4 - ARCHER J.M. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis treated with a milk free diet.
Proc. R. Soc. Med., 1971, 64, n° 12, 1217-8
- 5 - ARNDT R. -
On the clinical aspects of essential lung hemosiderosis.
Z. Aerztl. Fortbild, 1966, 60, 812-815
- 6 - AZEN E.A. and Al. -
Prolonged survival in GOODPASTURE's syndrome.
Arch. Intern. Med. 1964, 114, 453-460
- 7 - BACARDI P., FOZ M., GUARDIA J. and Al. -
Manifestaciones extrapulmonares en la hemosiderosis pulmonar idiopatica.
Med. Clin., 1972, 59, n° 1, 34-38
- 8 - BADIN J. and Al. -
A case report : idiopathic pulmonary hemosiderosis ; use of gastric washing in diagnosis.
Mich. Med., 1972, 71, 193-199

- 9 - BARBIER A., CABANNES R., REGNIER Cl. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique. A propos de
deux observations.
Toulouse Méd., 1964, 65, n°5, 611-626
- 10 - BASSERMANN F.J. -
Essentielle Lungenhämosiderose mit Makroglobuli-
nämie Waldenström, symptomatischem Antikörpermangel
und Hypotransferrinämie.
Prax Pneumol., 1969, 23, 786-94
- 11 - BASSERMANN F.J. -
Endogene Speicherungskrankheiten der Lunge.
Versucheiner Ordnung, Klinik und Probleme.
Pneumologie, Dtsch, 1971, 145, 265-278
- 12 - BERGDAHL U., BERGE T., JOHANSSON S. -
Pulmonary haemosiderosis and glomerulo-nephritis.
Acta Medica Scandinavica, 1969, 186, n°3, 199-207
- 13 - BINET J.P., BOUCHARD F., ROYER P. et Coll. -
Une affection méconnue : la sténose des veines
pulmonaires.
Rev. Prat., 1972, 22, 30, 4195-4202
- 14 - BOLLA A. -
Value of bronchial aspiration in the diagnostic
of idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Otorhinolaring. Ital., 1968, 36, 216-223
- 15 - BONNICI F. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis : a review
and report on two cases.
S. Afr. Med. J., 1968, 42, 503-507
- 16 - BOTTING A.J., BROWER A.L., DIVERTIE M.B. -
The pulmonary lesion in a patient with GOODPASTURE's
syndrom, as studied with the electron microscope.
Amer. J. Clin. Path., 1964, 42, 387-394

- 17 - BRUNE J., VIALA J.J., DORSIT G. et Coll. -
Une observation d'hémosidérose pulmonaire proba-
blement primitive avec myocardiopathie.
Lyon Médical, 1970, 223, n°7, 427-436
- 18 - BUEGER L. and Al. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis with allergic
pulmonary vasculitis.
Thorax, 1964, 19, 311-315
- 19 - BUNGERT H.J., LEONHARDT H., MACHA H.N. -
Physiko-chemische Untersuchungen des Ferritins
und des Proetinspektrums bei einem Fall von
Lungenhämosiderose mit Glomerulonephritis
(GOODPASTURE' syndrom).
Klinische Wochenschrift, 1971, 49, n°23, 1257-1264
- 20 - BUNGERT H.J., LEONHARDT H., MACHA H.N. -
Quantitative und qualitative Organeisenbestimmung
bei primaer und sekundärer Lungenhämosiderose.
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1972, 97,
n°17, 692-695
- 21 - BUNGERT H.J. -
Aminosäurenanalyse des Ferritins bei primärer und
sekundärer Lungenhämosiderose.
Experientia, Suisse, 1971, 27, n°11, 1341-1342
- 22 - BURMEISTER P., MERKER H. -
Essentielle Lungenhämosiderose.
Med. Klin., 1973, 68, n°14, 433-437
- 23 - BÜSING C.M., FÖLSCH U.R., WANKE M. -
Beitrag Zur Kenntnis der Pathogenese der idiopa-
thischen Lungenhämosiderose.
Med. Welt. Dtsch., 1973, 24, n°7, 231-236

- 24 - BYRD R.B. and GRACEY D.R. -
Immunosuppressive treatment of idiopathic pulmonary hemosiderosis.
J.A.M.A., 1973, 226, n°4, 458-459
- 25 - BYRD R.B. and TRUNK G. -
Systemic Lupus erythematosus presenting as pulmonary hemosiderosis.
Chest., 1973, 64, n°1, 128-129
- 26 - CAMPBELL S., MACAFEE C.A.J. -
A case of idiopathic pulmonary haemosiderosis with myocarditis.
Arch. Dis. Child., 1959, 34, 218-22
- 27 - CASTEL Y., ROCHE J., LE FUR J.M., DREVES Y. -
Hémosidérose pulmonaire primitive (à propos de deux observations).
Cah. Med. Fr., 1972, 13, n°2, 101-110
- 28 - CASTRO-FREIRE L., CORDEIRO M. -
Hémoptysie subaigüe récidivante par diathèse hémorragique thrombopénique.
Helv. Paediat. Acta., 1948, 3, 255-263
- 29 - CASTRO-FREIRE L., CORDEIRO M. -
Indicaciones de la esplenectomia en ciertos aspectos de hipersplenía.
Rev. Esp. Pediat., 1951, 7, 707-725
- 30 - CASTRO-FREIRE L., CORDEIRO M. -
Valeur de la splénectomie dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Rev. Portug. Pédiat. Pueric., 1955, 18, 298-308
- 31 - CAULET T., BARRE Y., LESUEUR G. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique avec glomérulonéphrite (syndrome de GOODPASTURE).
Arch. Anat. Path., 1964, 12, n°4, 188-193

- 32 - CAULET T., LAVRILLIER A., DIEBOLD J. -
Hémosidéroses pulmonaires.
Gaz. Méd. France, 1964, 71, 3235-3244
- 33 - CAYROCHE P. -
Contribution à l'étude de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique. A propos de cinq observations chez l'enfant. Rapports avec certains syndrômes voisins.
Thèse Méd., Paris, 1964, n°633
- 34 - CAYROCHE P. -
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique (maladie de CEELLEN).
Le Pédiatre, 1971, 7, n°36, 265-304
- 35 - CAYROCHE P. et HAMZA B. -
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique chez l'enfant. A propos de huit observations.
Médecine infantile, 1970, 77, n°6, 485-515
- 36 - CAZZOLA R., BRANCHERI S. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis with hyperacute course. (Anatomo-histo-pathological study and clinical considerations).
Friuli Med., 1964, 19, 193-209
- 37 - CEELLEN W. -
Die Kreislaufstoeremngen der Lungen.
In : Henke-Lubarsch : Handbuch der speziellen pathologischen.
Anatomie und Histologie, 1931, vol. 3, 20
- 38 - CERBAKK R. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis associated with chronic myocarditis. Report of a case.
Vnitrni Lek., 1967, 13, 251-257

- 39 - CERRUTI-MAINARDI P. and Al. -
Nosological classification and new therapeutic
trends in idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Minerva Pediat., 1966, 18, 2313-2320
- 40 - CERNETTI C., BUCHBERGER R. -
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique, source
possible d'erreur en cardiologie.
Cardiologie Prat. Italien., 1971, 22, n° 3, 201-207
- 41 - CHAGNON J. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Un Méd. Canada, 1966, 95, 423-426
- 42 - CHAPTAL J., JEAN R., PAGES A. et Coll. -
L'hémosidérose pulmonaire primitive de l'enfant.
Etude clinique, biologique, hémodynamique et
anatomique. Echec de la corticothérapie poursui-
vie pendant 18 mois.
Arch. Franç. de Pédiat., 1960, 17, 726-741
- 43 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H. -
L'hémosidérose pulmonaire primitive.
Méd. Infant., 1960, 9, 67, 13-18
- 44 - CHAVELET F. -
Hémosidérose pulmonaire de l'enfant.
Actual. Hématolo., 1973, 7, 146-152
- 45 - CHOREMIS C.B. and Al. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis.
Lancet, 1965, 2, 499
- 46 - CONTRERAS F. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Rev. Clin. Esp., 1968, 110, 151-156

47 - CORDEIRO M. -

Un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique
guéri par splénectomie.

Helv. Paediat. Acta, 1952, 7, 501-507

48 - DE GOWIN R.L., SORENSEN L.B., CHARLESTON D.B. and Al. -

Retention of radioiron in the lungs of a woman
with idiopathic pulmonary hemosiderosis.

Ann. Inter. Med., 1968, 69, 1213-1220

49 - DITTO W.R., OGNIBENE A.J. -

Idiopathic pulmonary hemosiderosis without anemia.
Report of two cases.

Arch. Intern. Med., 1964, 114, 490-493

50 - DUNCAN D.A., DRUMMOND K.N., MICHAEL A.F. and Al. -

Pulmonary hemorrhage and glomerulo-nephritis.

Report of six cases and study of the renal lesion
by the fluorescent antibody technique and electron
microscopy.

Ann. Inter. Med., 1965, 62, 920-938

51 - DUPONT A. et GOSSELIN B. -

Les hémosidéroses pulmonaires.

Arch. Anat. Path., 1969, 17, 9-27

52 - DUTAU G., ROCHICCIOLI P., GHISOLFI J. et Coll. -

Hémosidérose pulmonaire idiopathique et trisomie
18, à propos d'une observation avec étude isoto-
pique et histologique.

Arch. Franç. de Pédiatrie, 1972, 29, n°4, 435-436

53 - DUTAU G., GHISOLFI J., ROCHICCIOLI P. et Coll. -

Hémosidérose pulmonaire de l'enfant. A propos de
7 cas.

Rev. Tuberc. Pneumol., 1972, 1, 19

- 54 - DUTAU G., GHISOLFI J., ROCHICCIOLI P. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique. A propos
d'une série de sept cas. Intérêt diagnostique
de l'exploration isotopique.
Pédiatrie, 1972, 27, n°6, 647-667
- 55 - EDWARDS R.H. -
A case of pulmonary hemosiderosis.
Milit. Med., 1973, 138, 210
- 56 - ELDER J.L., KIRK G.M., SMITH W.G. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis and the
GOODPASTURE syndrome.
Brit. Med. J., 1965, 5471, 1152-1155
- 57 - ELLIOT M.L., KUHN C. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Ultrastructural
abnormalities in the capillary walls.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, n°6, 895-904
- 58 - EVEN P. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique et syndrômes
analogues.
Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 225-226
- 59 - FOULON E. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Livrets du Médecin, 1970, 2, n°4, 229-238
- 60 - FOURRIER A., PAULI A., DUCOULOMBIER J. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique suivie depuis
7 ans.
J. Sc. Méd. Lille, 1969, 87, n°3, 211-222
- 61 - FOURRIER A., PROST R., GOUEMAND M. et Coll. -
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique. A propos d'une
observation chez une enfant de neuf ans avec étude
ultra structurale.
Lille Médical, 1969, 14, n°2, 172-177

- 62 - FREOUR P., BLANQUET P., LEGER D. et Coll. -
Etude hématologique et radio-isotopique d'une
hémosidérose pulmonaire primitive.
J.F. Med. Chir. Thorac., 1968, 22, 213-226
- 63 - FREOUR P., LEGER M., COURAUD L. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire primitive chez l'enfant.
A propos d'un cas.
J. Med. Bordeaux, 1966, 143, 669-676
- 64 - FULEIHAN F.J.D., ABBOUD R.T., HUBAYTAR R. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Case report
with pulmonary function tests and review of the
litterature.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 98, n°1, 93-97
- 65 - GAS J., KERMAREC J., LEWEST G. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire primitive. A propos d'un cas.
Poumon et Coeur Fr., 1972, 28, n°4, 201-203
- 66 - GARDIDA-CHAVARRIA and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children.
Gac. Med. Mex., 1970, 100, 629-640
- 67 - GILMAN P.A., ZINKHAM W.H. -
Severe idiopathic pulmonary hemosiderosis in the
absence of clinical or radiologic evidence of
pulmonary disease.
J. Pediat., 1969, 75, n°1, 118-121
- 68 - GILLY R., FAROUZ S., MAMELLE J.C. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique de l'enfant.
Apport de l'exploration isotopique au fer 59 et de
la microscopie électronique.
Lyon Méd., 1972, 227, 1095-1104
- 69 - GIRAUD P., BERNARD R., METRAS H. et Coll. -
Hémoptysie chez le nourrisson.
Presse Médicale, 1951, 59, 1789

- 70 - GOOD PASTURE E.W. -
Significance of certain pulmonary lesions in relation
to the etiology of influenza.
Amer. J. Med. Sci., 1919, 158, 863-870
- 71 - GRENET P., GALLET J.P. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1966, 47-55
Flammarion, Edit. Paris.
- 72 - GRINBERG J. -
Hémosidérose pulmonaire essentielle.
J. Belge Radiol., 1970, 53, 286-290
- 73 - GUISAN M., BIRCHER J. et KISTLER H.J. -
A propos du diagnostic différentiel des hémosidéroses
pulmonaires.
Schweiz. Med. Wochens., 1966, 96, 1442-1446
- 74 - GUREWICH V., THOMAS M.A. -
Idiopathic pulmonary hemorrhage in pregnancy. Report
of a case suggesting early pulmonary hemosiderosis
with clinical recovery after steroid therapy.
New England J. Med., 1959, 261, 1154-1159
- 75 - HARRIS T.R. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis ; case report
of adult with long survival.
Southern Med. J., 1965, 58, 1359-1362
- 76 - HARRISON W.S. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Report of three
cases.
J. Okla. Med. Ass., 1966, 59, 364-368
- 77 - HEINER D.C., SEARS J.W., KNIKER W.T. -
Multiple precipitine to cow's milk in chronic
respiratory disease.
Amer. J. Dis. Child., 1962, 103, 634-654

- 78 - HUGUES F.C., Mme MARCHE J., CHRETIEN J. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique. Etude des
paramètres respiratoires et du métabolisme du fer.
Coeur et Médecine Interne, 1969, 8, 339-350
- 79 - HUNG WANG A., NAIMAN J.L., KENDALL N. and Al.
WILSON-MIKITY syndrome followed by idiopathic
pulmonary hemosiderosis.
J. Pediatr., 1971, 78, n°3, 503-506
- 80 - HYATT R.W., ADELSTEIN E.R., HALAZUN J.F. and Al. -
Ultrastructure of the lung in idiopathic pulmonary
hemosiderosis.
Amer. J. Med., 1972, 52, n°6, 822-829
- 81 - IRVIN J.M. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis.
'
Wisconsin Med. J., 1964, 63, 301-306
- 82 - IRWIN R.S., COTTRELL T.S., HUS K.C. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis : an electron
microscopic and immunofluorescent study.
Chest., 1974, 65, n°1, 41-45
- 83 - ITO Y. and Al. -
A case report of idiopathic pulmonary hemosiderosis :
review of the litterature with reference to the
correlation between IPH and GOODPASTURE's syndrome
in Japan.
J. Jap. Soc. Intern. Med., 1972, 61, 42-48
- 84 - JACOBSEN K.B. -
Sudden death in idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Nord Med., 1971, 86, 978-980
- 85 - JEUNE M., VIATEL M., CHARRAT A. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique probable.
Pédiatrie, 1952, 7, 1093-1100

- 86 - JOSEPH R., JOB J.L., GENTIL C. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique, une observa-
tion avec revue de la littérature.
Arch. Franç. Pédiat., 1957, 14, 36-70
- 87 - JOSEPH R. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Actualités Pédiat., 1961, 3, 309
- 88 - KAISER E., KLUJBER L., SULTYOK E. -
New biochemical aspect of idiopathic pulmonary
haemosiderosis in infancy.
Acta Paediatr. Acad. Sci. Hungar., 1970, 11, n°3-4,
253-255
- 89 - KARLISH A.J. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 90, 467-468
- 90 - KAROUI H. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire aigüe : à propos de deux cas.
Tunisie Med., 1968, 46, 197-201
- 91 - KENNEDY W.P. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1969, 99, 967
- 92 - KENNEDY W.P., SHEARMAN D.J.C., DELAMORE I.W. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis with myocarditis.
Radio-isotope studies in a patient treated with
prednisone.
Thorax, 1966, 21, 220-229
- 93 - KOFFLER D., SANDSON J., CARR R. and Al. -
Immunologic studies concerning the pulmonary lesions
in GOODPASTURE's syndrome.
Amer. J. Path., 1969, 54, n°2, 293-300

- 94 - KREISEL M. and Al. -
Considerations on a case of essential pulmonary
hemosiderosis.
Rev. Medico-Chir. Iasi, 1967, 73, 755-758
- 95 - KREITER H., FINK U., CZEMPIEL H. -
Idiopatische Lungenhämosiderose.
Med. Klin., 1968, 63, n°45, 1811-1814
- 96 - KUHN C. -
Systemic lupus erythematosus in a patient with
ultrastructural lesions of the pulmonary capil-
laries previously reported in the review as due
to idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1972, 106, 931-932
- 97 - LALLEMAND M., GRIMAUD C., PAYAN H. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique de l'adulte.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1962, 16, 805-815
- 98 - LALLEMAND M. -
L'hémosidérose pulmonaire.
Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 1599-1602
- 99 - LANE D.J., HAMILTON W.S. -
Idiopathic steatorrhoea and idiopathic pulmonary
haemosiderosis.
Brit. Med. J., 1971, 2, n°5753, 89-90
- 100 - LARCAN A., HURIET C., BERTHEAU J.M. -
Les syndrômes pneumo-néphritiques.
Ann. Méd. Nancy, 1965, 4, 102-127
- 101 - LAUNAY C., BACH C., THIRIEZ H., CAYROCHE P. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Ann. Pédiat., 1963, 10, 379-385

- 102 - LAVIGNON A., DIEU J.Cl., BEZOU M.J. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique. Deux obser-
vations.
Pédiatrie Lyon, 1972, 27, n°7, 791-792
- 103 - LEAHU S. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis : anatomo-
clinical consideration.
Stud. Cercet. Med. Interna., 1971, 12, 47-50
- 104 - LEPERCQ G., STEINSCHNEIDER R., POUPINET S. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire avec image thoracique
normale.
Ann. Pédiat., 1972, 19, n°1, 49-52
- 105 - LERNER R.A., GLASSOCK R.J. and DIXON F.J. -
The role of anti-glomerular basement membrane
antibody in the pathogenesis of human glomerulo-
nephritis.
J. Exp. Med., 1967, 126, 989-1004
- 106 - LESCHKE W. -
Beitrag zur Pathogenese der essentiellen
Lungenhämosiderose.
Beitr. Path. Anat., 1957, 117, 315-330
- 107 - LESCHKE W., BECHTELSHEIMER H. -
Zur Frage der essentiellen Lungenhämosiderose.
Ver Deutsch. Ges. Path., 1960, 44, 241-244
- 108 - LIVINGSTONE C.S., BOCZAROW B. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in a newborn.
Arch. Dis. Child., 1967, 42, 543
- 109 - LOFTUS L., ROONEY P.A., WEBSTER C.W. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis and glomerulo-
nephritis : report of a case.
Dis. Chest., 1964, 45, 93-98

- 110 - MAC HNICK G. and Al. -
On the etiopathogenesis of SCHONLEIN-HENOCH disease
and so called essential pulmonary hemosiderosis.
Z. Ges. Inn. Med., 1964, 19, 778-785
- 111 - MARTINEZ-VASQUEZ J.M., BACARDI R., GUARDIA M. et Coll. -
Hemosiderosis pulmonar idiopatica asociada a
miocardiopatía primitiva.
Rev. Clin. Esp., 1973, 128, n°4, 349-354
- 112 - MARTY J., ROUX M., LAGARDE C. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Presse Méd., 1957, 65, 1959-1961
- 113 - MATSANIOTIS N., KARPOUZAS J., APOSTOLOPOULOU E. and Al. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in children.
Arch. Dis. Child., 1968, 43, n°229, 307-309
- 114 - MATSANIOTIS N., CONSTANTOPOULOS A., KARPOUZAS J.
Immunoglobulin levels in idiopathic pulmonary
haemosiderosis.
Lancet, (London), 1969, 2, n°7629, 1078
- 115 - MATSANIOTIS N., KARPOUZAS J., VALASSI ADAM E. and Al.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in children.
K. Th. Stefanopoulos, 1972, 111-122
- 116 - MONNET P., LARBRE F., VERNEY R. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique avec importantes
lésions myocardiques.
Pédiatrie, 1961, 16, 194-198
- 117 - MORIN M., GRAVELEAU J., LECLERCQ H. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire avec glomérulo-néphrite.
Syndrome de GOODPASTURE.
Presse Méd., 1965, 73, n°4, 169-173

118 - MURPHY K.J. -

Pulmonary haemosiderosis (apparently idiopathic)
associated with myocarditis, with bilateral
penetrating corneal ulceration, and with diabetes
mellitus.

Thorax, 1965, 20, 341-347

119 - MUTZ I. -

Bronchiektasien und idiopathische Lungenhämosiderose.
Archiv. Für Kinderheilkunde, 1971, 182, n°2, 192-198

120 - MUTZ I. and Al. -

Therapy of idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Wien. Klin. Wochenschr., 1971, 83, 885-889

121 - NAGY M. and Al. -

On the combination of pulmonary hemosiderosis with
a rare type of bronchiectasis.
Z. Tuberk., 1968, 127, 353-357

122 - NANCEKIEVILL L. -

Acute idiopathic pulmonary haemosiderosis.
Brit. Med. J., 1949, 1, 431-433

123 - NEGOITA C. and Al. -

Idiopathic pulmonary hemosiderosis, an immuno-
allergic disease.
Med. Intern., 1963, 15, 1085-1089

124 - NEU O., SCHUBERT H. -

Über die verschiedenen Stadien der Röntgen morphologie
bei der essentiellen Lungenhämosiderose.
Radiologe Dtsch., 1971, 11, n°5, 186-189

125 - NEIMANN N., PERNOT C., RAUBER C. et Coll. -

L'hémosidérose pulmonaire dite idiopathique.
Ses rapports avec le syndrome de GRÖNBLAD-STRANDBERG-
TOURAINÉ (pseudoxanthome élastique).
Arch. Fr. Péd., 1966, 23, n°4, 397-411

- 126 - NEIMANN N., PIERSON M., GENTIN G. et Coll. -
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Arch. Fr. Péd., 1964, 5, 541-550
- 127 - NICKERSON H.J. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis in a five
month old infant.
Clin. Pediat., 1968, 7, n°7, 416-418
- 128 - NYIREDY G., SZUCS S. -
Essentielle pulmonare Hämosiderose.
Praxis d. Pneumol., 1968, 22, n°6, 368-374
- 129 - OGNIBENE A.J., JOHNSON D.E. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults.
Report of a case and review of litterature.
Arch. Inter. Med., 1963, 111, 503-510
- 130 - OGNIBENE A.J., DITO W.R. -
Rheumatoid disease with unusual pulmonary
manifestations. Pulmonary hemosiderosis, fibrosis,
and concretions.
Arch. Inter. Med., 1965, 116, 567-572
- 131 - ORSINI A., STAHL A., SANSOT M. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire chez un enfant de 9 ans
porteur d'une trisomie 18. Exploration par le
radio-chrome 51 et le radio fer 59.
Pédiatrie, 1969, 24, n°3, 339-349
- 132 - OUADAHI M.S. -
A propos d'un cas d'hémosidérose pulmonaire
idiopathique (contribution à l'étude de cette maladie).
Thèse Méd. Paris, 1960, n°888
- 133 - OURY M. et TUCHAIS E. -
Les hémosidéroses pulmonaires primitives.
Gaz. Méd. France, 1970, 77, n°32, 6941-6953

- 134 - PARIENTE R. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 2682-2685
- 135 - PERRIMOND H., LOUCHET E., BRUSQUET Y. et ORSINI A. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Méd. Infant., 1968, 75, 635
- 136 - PIROTH M. -
Beitrag zur Differentialdiagnose der essentiellen
Lungenhämosiderose.
Zbl. Allg. Pathol. Anat., 1968, 111, n°3, 414-419
- 137 - PIROFSKY B., BARDANA E.J., BAYRACKI C. and Al. -
Anti-lymphocyte antisera in immunologically mediated
renal disease.
J.A.M.A., 1969, 210, 1059-1064
- 138 - Mme PLICQUE El. -
Contribution à l'étude de l'hémosidérose pulmonaire
idiopathique. Exploration par microscopie électronique.
Epreuves au radiochrome et au radio fer. Radiocardio-
graphie isotopique. Essais thérapeutique. (A propos
d'une observation).
Thèse Méd. Paris, 1966, n° 185
- 139 - PRICE A.C. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Clin. Pediatr., 1967, 6, 244-246
- 140 - PROST R., CAMIER P., GOSSELIN B. et Coll. -
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique chez l'enfant.
A propos d'une nouvelle observation.
Pédiatrie, 1968, 23, n°6, 708
- 141 - PURNODE A. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Acta Tuberc. Belg., 1965, 56, 269-290

- 142 - RAUBER G. et Coll. -
Etude anatomo-clinique de la dystrophie élastique
dans l'hémosidérose pulmonaire dite idiopathique.
Laval Médical, 1966, 37, n°5, 558-566
- 143 - RENAULT P., LEMANISSIER A., DAVEAUX J. et Coll. -
A propos d'une observation d'hémosidérose pulmo-
naire idiopathique de l'adulte.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1968, 22, 259-267
- 144 - REPETTO G., LISBOA C., EMPARANZA E. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Clinical,
radiological and respiratory function studies.
Pédiatrics, 1967, 40, n°1, 24-32
- 145 - ROBERTS L.N., MONTESSORI G., PATTERSON J.G. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Case report
with pulmonary function tests and cardiac cathe-
trization data.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1972, 106, n°6, 904-908
- 146 - ROMANOS A. and Al. -
Hemosiderosis pulmonar idiopatica.
Revista Esp. Ped., 1970, 36, n°151, 51-72
- 147 - ROSIVAL V. and Al. -
Effect of prednisone on iron metabolism in
idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Wien. Z. Inn. Med., 1966, 47, 101-106
- 148 - ROSIVAL V. and Al. -
On the problem of primary chronic myocarditis in
idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Z. Ges. Inn. Med., 1965, 20, 612-617
- 149 - ROSIVAL V., PRONAY K. -
Über Möglichkeiten zur Beurteilung der Behandlun-
gs-effektivität bei idiopathischer Lungenhämosiderose.
Wien. Z. Inn. Med., 1971, 52, 494-499

- 150 - ROSELLO M., ROSELLO J., HEBREAD J. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire hémoptoïque avec glomérulonéphrite parcellaire nécrotique. Syndrome de GOODPASTURE d'évolution suraigüe.
Marseille Médical, 1971, 108ème année, n°7-8, 539-546
- 151 - SACREZ R., MACKEN J., LEVY J.M. et Coll. -
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Arch. Franç. Péd., 1963, 20, 285-297
- 152 - SAMUELS M.L. and Al. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1965, 92, 479-483
- 153 - SAMUELS L.D., BASS J.C. -
Cr 51 lung scan in idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Journal of Nuclear Medicine, 1969, 10, n°2, 106-107
- 154 - Mme SARAVANE M.F. -
Syndrome de GOODPASTURE. A propos d'une observation.
Thèse Méd., Caen, 1971, n°54
- 155 - SCHEER R.L., GROSSMAN M.A. -
Immune aspects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage.
Ann. Intern. Med., 1964, 60, 1009-1020
- 156 - SCHMIDT H.W. -
Lung purpura and pulmonary hemosiderosis.
Med. Clin. N. Amer., 1964, 48, 1011-1014
- 157 - SCHUBERT J.C. and Al. -
Immunosuppressive treatment of a patient with essential lung hemosiderosis.
Deutsch Med. Wschr., 1969, 94, 1813-1815
- 158 - SELIGMANN M. -
L'importance des complexes immuns en pathologie.
Presse Médicale, 1971, 79, n°53, 2413-2414

159 - SLAGER U.T. -

Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults.
A study of fetal and maternal tissues in a case
of death during pregnancy.

Amer. Rev. Resp. Dis., 1965, 91, 915-924

160 - SMITH B.S. -

Idiopathic pulmonary haemosiderosis and rheumatoid
arthritis.

Brit. Med. J., 1966, 1, 1403-1404

161 - SOERGEL K.H. -

Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Review and
report of two cases.

Pediatrics, 1957, 19, 1101-1108

162 - SOERGEL K.H., SOMMERS S.C. -

Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related
syndromes.

Amer. J. Med., 1962, 32, 499-511

163 - SOERGEL K.H., SOMMERS S.C. -

The alveolar epithelial lesion of idiopathic
pulmonary hemosiderosis.

Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 540-552

164 - STADELMANN O. -

Pulmonary hemosiderosis as a rheumatoid vascular
disease. Case report.

Zbl. Allg. Path., 1966, 108, 382-390

165 - STEIGER R.P. -

Etiology and therapy of idiopathic lung hemosiderosis.
Helv. Med. Acta, 1966, 46, 169

166 - STEINER B. -

Essential pulmonary haemosiderosis as an immuno-
haematological problem.

Arch. Dis. Child., 1954, 29, n° 147, 391-397

167 - STEINER B. -

The value of splenectomy in the treatment of
essential pulmonary haemosiderosis.

Acta Med. Acad. Scient. Hung., 1959, 14, 211-226

168 - STEINER B. -

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) in treatment
of essential pulmonary hemosiderosis.

Helv. Paed. Acta, 1961, 16, 97-103

169 - STEINER B. -

Immuno allergic pulmonary hemorrhage.

Acta Paediat. Acad. Scien. Hung., 1962, 3, 253-269

170 - STEINER B. and Al. -

Immuno allergic lung purpura treated with azathioprine.

Lancet, 1965, 1, 140-141

171 - STEINER B. -

Immuno allergic lung purpura treated with azathioprine
and with splenectomy and azathioprine.

Helvetica Paediat. Acta, 1969, 24, n°4, 413-419

172 - STORCH H., WEIDENBACH H. -

Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH, Glomerulonephritis und
Lungenhämosiderose. Ein Beitrag zum GOODPASTURE-
syndrom.

Zschr. Gesamte Inn. Med., 1970, 25, n°9, 406-412

173 - STURGILL B.C., WESTERVELT F.B. -

Immunofluorescence studies in a case of GOODPASTURE's
syndrome.

J.A.M.A., 1965, 194, 914-916

174 - SWIERENGA J. -

Hémosidérose pulmonaire idiopathique chez l'adulte.

J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1964, 18, 5-17

- 175 - TAIT G.B., CORRIDAN M. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis.
Thorax, 1952, 7, 302-304
- 176 - TAYLOR W.R. -
Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
S. Dakota J. Med., 1966, 19, 17-19
- 177 - TOMIK F. and Al. -
A case of idiopathic pulmonary hemosiderosis with
chronic myocarditis.
Bratisl Lek. Listy, 1966, 46, 103-108
- 178 - TORELLI U. and Al. -
Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Description
of a clinical case and clinico-pathogenetic and
therapeutic considerations.
Minerva Med., 1966, 57, 3873-3880
- 179 - TOUTENU D.L. -
A propos d'une observation d'hémosidérose pulmonaire
probablement primitive. Association à une myocardiopathie. Etude de l'anémie et de la distribution
du fer par le radiofer.
Thèse Méd., Lyon, 1970, n°196
- 180 - TUCHAIS E., TUCHAIS M., PILLOT J., SIMART Cl. et OURY M. -
Le syndrome de GOODPASTURE. Revue générale à propos
d'une nouvelle observation étudiée en immuno-fluorescence.
Sem. Hôp. Paris, 1969, 45ème année, n°52, 3351-3361
- 181 - TURRO O.R. and Al. -
Hemosiderosis pulmonar idiopatica.
Archivos Argentinos de Pediatra, 1971, 69, n°4,
142-148

182 - VARET B. -

Diagnostic des anémies en dehors de la période
néonatale.

Méd. Interne Fr., 1972, 7, n°2, 163-171

183 - VIRCHOW R. -

Die Krankhaften Geschulste.

Monograph. Berlin A. Hirshwald, 1864, Part. 2

184 - VO VAN L., PERRIMOND J., BERNARD P.J. et ORSINI A. -

Méthodes d'exploration des troubles du métabolisme
du fer.

Méd. Infant., 1968, n°9, 651-661

185 - WALDENSTROM J. -

Relapsing diffuse pulmonary bleedings or pulmonary
hemosiderosis. A new clinical diagnosis.

Acta Radiol., 1944, 25, 149-162

186 - WILLOUGHBY W.F., DIXON F.J. -

Experimental hemorrhagic pneumonitis produced by
heterologous anti-lung antibody.

J. Immunol., 1970, 104, n°1, 28-37

187 - WYLLIE W.G., SHELDON W., BODIAN M., BARLOW A. -

Idiopathic pulmonary haemosiderosis (essential
brown induration of the lungs).

Quart. J. Med., 1948, 17, 25-48

188 - ZEIGAN J. und TATTERMANN G. -

Elastogranulome bei der idiopathischen Lungenhämosiderose.

Zbl. Allg. Path., 1967, 110, 433-441

- oOo -

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

